

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Schwerpunkt Pädiatrische Nephrologie –
Geschäftsführender Direktor: Herr Prof. Dr. med. R. F. Maier

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Knochendichte von Kindern
mit
antenatalem Bartter-Syndrom
(Hyperprostaglandin-E-Syndrom)-
Vergleich mit ehemaligen
Frühgeborenen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humannedizin

dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt

von
Felix van Wasen, geb. Oswald
geb. in Frankfurt am Main

Marburg 2014

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
19.11.2014

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. G. Klaus

1. Korreferent: Herr PD Dr. V. Ziller

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der
Philipps-Universität Marburg
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>

Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer
Creative Commons
Namensnennung
Keine kommerzielle Nutzung
Weitergabe unter gleichen Bedingungen
3.0 Deutschland Lizenz

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

Für
Heike

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Antenatales Bartter-Syndrom (Hyperprostaglandin-E-Syndrom)	7
1.2	Wachstumsretardierung und Osteopenie beim antenatalen Bartter-Syndrom	8
1.3	Zielsetzung der Arbeit	9
2	Patienten und Methodik	11
2.1	Patienten	11
2.1.1	Gruppe der Patienten mit antenatalem Bartter-Syndrom (Hyperprostaglandin-E-Syndrom) (HPS-Gruppe)	11
2.1.2	Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen (FG-Gruppe)	12
2.1.3	Norm-Gruppe	13
2.2	Ausschlußkriterien	13
2.3	Röntgenbilder	14
2.4	Methode	14
2.4.1	Ermittlung der Knochendichte und des Metacarpal-Index (MCI)	16
2.4.2	Messung der anthropometrischen Daten	18
2.5	Statistik	18
2.6	Ethik	19
3	Ergebnisse	20
3.1	Vergleich der Patientengruppen anhand der anthropometrischen Daten	20
3.1.1	Alter	20
3.1.2	Körperlänge	21
3.1.3	Body-Maß-Index	24
3.2	Vergleich des Knochenalters	26
3.3	Bestimmung der Knochendichte und Präzision	27
3.4	Korrelation	28
3.4.1	Norm-Gruppe	28
3.4.2	Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom	29
3.4.3	Frühgeborenen-Gruppe	30
3.5	Vergleich der Knochendichte, Knochenporosität und Knochengeometrie zwischen den Gruppen	32
3.5.1	Vergleich der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom mit der Frühgeborenen-Gruppe	32
3.5.2	Vergleich der Frühgeborenen-Gruppe mit der Norm-Gruppe	39
3.5.3	Vergleich der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom mit der Norm-Gruppe	44
4	Diskussion	51
4.1	Patienten und Methoden	51
4.1.1	Patientengruppen	51
4.1.2	Methodik	51
4.1.2.2	Quantitative Computertomographie (QCT)	54
4.1.2.3	Quantitativer Ultraschall (QUS)	55
4.1.2.4	Digitale Radiogrammetrie (DXR)	56
4.1.3	Wahl des statistischen Verfahrens	59
4.2	Vergleich der anthropometrischen Daten	60

4.2.1 Unterschiede der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom zur Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen und der Norm-Gruppe	60
4.2.2 Unterschiede zwischen der Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen und der reifgeborenen Kontroll-Gruppe	62
4.3 Vergleich des Knochenalters	64
4.4 Korrelation und Vergleich der Knochendichte, Knochenporosität zwischen den Gruppen	65
4.4.1 Korrelation und Vergleich der Knochendichte	65
Kalziumhaushalt:	66
Basic fibroblast growth factor:	68
Prostaglandin E ₂ und Indomethacintherapie:	68
Parathormon:	69
Frühgeburtslichkeit:	70
4.4.2 Vergleich der Porosität	71
4.5 Vergleich der Knochengeometrie zwischen den Gruppen	72
4.6 Frakturrisiko bei Kindern mit antenatalem Bartter-Syndrom	74
5 Zusammenfassung	77
5 Summary	79
Tabellenverzeichnis	81
Abbildungsverzeichnis	82
Literaturverzeichnis	83
Abkürzungsverzeichnis	98
Anhang	100

1 Einleitung

1.1 Antenatales Bartter-Syndrom (Hyperprostaglandin-E-Syndrom)

Das antenatale Bartter-Syndrom, welches auch Hyperprostaglandin-E-Syndrom (HPS) genannt wird, ist bedingt durch eine kongenitale tubuläre Störung im aufsteigenden Teil der Henleschen Schleife, welche mit einer exzessiven renalen und systemischen Prostaglandin-E₂-Synthese (PGE₂) vergesellschaftet ist (Seyberth et al. 1985; Seyberth et al. 1987)

Das antenatale Bartter-Syndrom hat eine pränatale Manifestation mit einem schweren Krankheitsbild (Fanconi et al. 1971; McCredie et al. 1974; Seyberth et al. 1985; Deschenes et al. 1993). Durch eine fetale Polyurie kommt es gegen Ende des zweiten Trimenons zu einem Polyhydramnion, welches eine Frühgeburtlichkeit zur Folge hat.

Kennzeichnend für das antenatale Bartter-Syndrom ist eine Hyperkalziurie, die schon kurz nach der Geburt zu einer Nephrokalzinose führt (Shoemaker et al. 1993).

Des Weiteren ist eine erhöhte renale Ausscheidung von Prostaglandin E₂ (PGE₂) und Prostaglandin M (PG-M) zu erkennen (Seyberth et al. 1985), welche mit einer normotensiven Hyperreninämie und einem sekundären Aldosteronismus verbunden ist. Wahrscheinlich durch PGE₂ vermittelt, treten Symptome wie Erbrechen, sekretorische Diarrhö und Fieber auf (Seyberth et al. 1987).

Ursache für das antenatale Bartter-Syndrom ist eine Mutation in den Genen, die für die Chloridresorption im dicken aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schleife verantwortlich sind. Wie auch in den anderen Abschnitten des Tubulussystems erzeugt eine basolaterale Na⁺-K⁺-ATPase einen elektrochemischen Gradienten für Natrium (s. Abb. 1). Durch diesen Gradienten wird Na⁺ zusammen mit K⁺ und 2 Cl⁻ durch den apikalen Na⁺-K⁺-2Cl⁻-Kotransporter vom Tubuluslumen ins Zellinnere transportiert. Damit dieser

Kotransport funktioniert, muss K^+ ständig durch spezifische K^+ -Kanäle vom ROMK-Typ in das tubuläre Lumen reseziert werden. Cl^- wird durch basolaterale cAMP-abhängige Cl^- -Kanäle in das Interstitium resorbiert. Durch die Resorption von Chlorid wird eine elektrische Spannung aufgebaut, die Motor für die parazelluläre Resorption von Ca^{++} und Mg^{++} durch das kationenselektive Schlussleistennetz ist (Lang, Rehwald 1992).

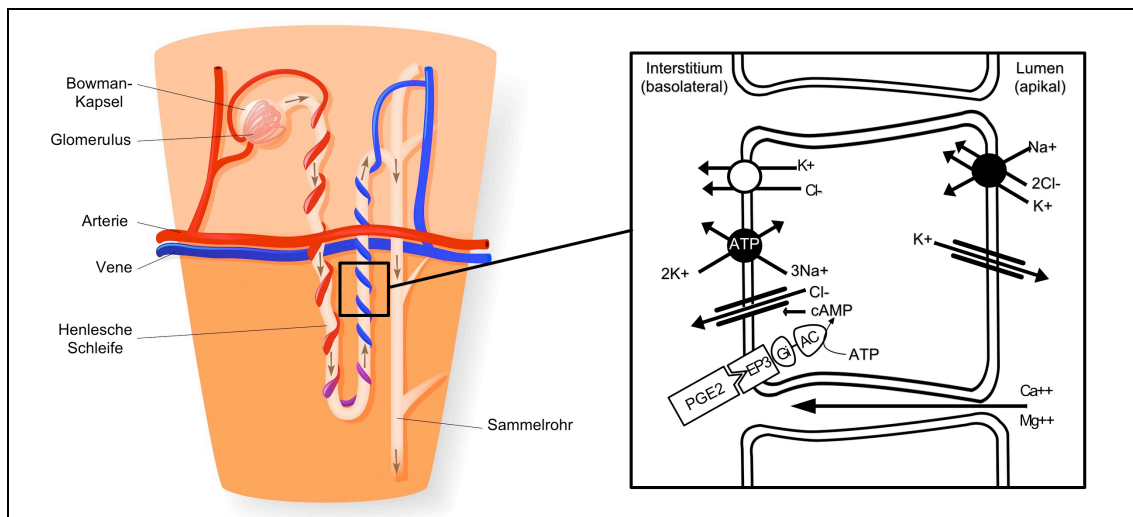


Abb. 1 Schematische Darstellung der Pathophysiologie des antenatalen Bartter-Syndroms. In dem schematisch dargestellten, dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife (TAL) ist für die Filterung des Natriums (Na^+) der elektroneutrale NKCC2-Kotransporter zuständig. Dieser wird durch einen geringen intrazellulären Kalium (K^+)- und Chloridgehalt (Cl^-) angetrieben. Um die Funktion des NKCC2 zu sichern, wird die intrazelluläre Ionenkonzentration durch die Na-K-Pumpe, den ROMK-Kaliumkanal und den Chloridkanal $ClC-K2$ aufrechterhalten. Magnesium und Calcium folgen dem elektrischen Gradienten ins Interstitium. Defekte der NKCC2 oder ROMK führen zu einer Störung der Natriumresorption. Das elektrische Potential zwischen Zelle und Lumen sinkt. Dadurch wird die Calcium- und Magnesiumresorption gestört. Folge sind Hyperkalziurie und Hypermagnesiurie.

Bei einem Defekt des NKCC2 Na-K-2Cl-Kotransporter oder des ROMK-Kaliumkanals, ist die parazelluläre Resorption von Kalzium und Magnesium nicht mehr möglich. Es resultiert das typische klinische Bild des antenatalen Bartter-Syndroms mit Salurese, Polyurie, Hyperkalziurie, Hypermagnesiurie und einem Verlust der renalen Konzentrationsfähigkeit (Köckerling et al. 1996).

1.2 Wachstumsretardierung und Osteopenie beim antenatalen Bartter-Syndrom

Wachstumsretardierung und Osteopenie sind bekannte Merkmale des unbehandelten antenatalen Bartter-Syndrom (Seidel et al. 1995; Shoemaker et al. 1993; Proesmans 1997).

Folgende Faktoren könnten im Knochenstoffwechsel beim antenatalen Bartter-Syndrom eine wichtige Rolle:

1. Die Kinder leiden aufgrund des Kanaldefektes an einer Hyperkalziurie. Eine verminderte Knochendichte bei Kindern mit idiopathischer Hyperkalziurie ist bekannt (Garcia-Nieto et al. 1997; Penido et al. 2003; Freundlich et al. 2002).
2. Die erhöhte Prostglandin-E-Synthese führt zu einer Veränderung des Knochenstoffwechsels.
3. Das beim antenatalen Bartter-Syndrom ebenfalls erhöhte Parathormon ist ein Induktor der Osteolyse. Über die Stimulation der Osteoklasten, führt es zu einer Resorption der Knochenmatrix.
4. Bei Kindern mit antenatalem Bartter-Syndrom wurde ein Komplex aus dem „basic fibroblast growth factor“ (b-FGF) und einem natürlich vorkommendem Glycosaminoglycan entdeckt, welcher zu einer erhöhten Knochenresorption führt (Shoemaker et al. 1998; Williams et al. 1999).
5. Die Frühgeburtlichkeit und die sich daraus ergebenden Folgen könnte die Osteopenie beim antenatalem Bartter-Syndrom verstärken.

Zur Erfassung von Störungen des Knochens bedient man sich zunehmend der Osteodensitometrie, mit deren Hilfe man die Knochendichte (BMD) an bestimmten Körperstellen oder im gesamten Organismus messen kann. Die Knochendichte von Kindern mit antenatalem Bartter-Syndrom wurde bis jetzt noch nicht untersucht und ist Gegenstand dieser Studie.

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Erstes Ziel dieser Arbeit ist es, mit einer neuzeitlichen digitalen und strahlungsarmen Methode, der digitalen Radiogrammetrie (DXR), die BMD und die Knochengeometrie bei Kindern mit antenatalem Bartter-Syndrom zu messen und mit zwei Kontrollgruppen zu vergleichen.

Zu den zwei Kontrollgruppen gehören

- eine Gruppe aus ehemaligen Frühgeborenen und
- und eine Gruppe aus gesunden termingerecht geborenen Kindern.

Im Einzelnen wurden folgende Fragen behandelt:

- Wie verhält sich die BMD-DXR der Metakarpalia (MC2-4) bei Kindern mit antenatalem Bartter-Syndrom im Vergleich zu Frühgeborenen und gesunden, termingerecht geborenen Kindern?
- Wie verhält sich die BMD-DXR der Metakarpalia (MC2-4) bei Frühgeborenen im Vergleich zu gesunden, termingerecht geborenen Kindern?
- Wie verhält sich die Knochengeometrie an Hand des Metakarpal-Index (MCI) innerhalb der drei Gruppen?

2 Patienten und Methodik

2.1 Patienten

Zum Vergleich der Knochendichte und geometrischen Knochenparameter wurden vier Gruppen gebildet.

2.1.1 Gruppe der Patienten mit antenatalem Bartter-Syndrom (Hyperprostaglandin-E-Syndrom) (HPS-Gruppe)

In diese Gruppe wurden alle Kinder aufgenommen, die in den Jahren von 1987 bis 2003 in der Abteilung der pädiatrischen Nephrologie der Philipps-Universität Marburg betreut wurden und folgenden Kriterien entsprachen:

- Auftreten der klinischen Kriterien zur Diagnose des antenatalen Bartter-Syndrom
- genetisch klassifiziertes antenatales Bartter-Syndrom
- vorhandenes Röntgenbild der Hand, welches in einem Altersabschnitt der Patienten aufgenommen wurde, in dem sie vier bis sieben Jahre alt waren.

Das Patientenkollektiv mit antenatalem Bartter-Syndrom bestand insgesamt aus 20 Patienten. Nach Anwendung der unten genannten Ausschlusskriterien konnten noch 15 Patienten, davon 7 Mädchen und 8 Jungen, in die Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom aufgenommen werden. Fünf Patienten mussten aufgrund einer schlechten Qualität der Röntgenbilder ausgeschlossen werden. Wie in den Einschlusskriterien beschrieben, wurden alle Patienten dieser Gruppe genetisch charakterisiert. 11 Patienten hatten eine Mutation im Gen, das den Kalium-Kanal vom ROMK-Typ (Bartter Typ 1) codiert und vier eine Mutation im $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-\text{Kotransporter}$ (Bartter Typ 2). Alle Kinder wurden zu früh geboren (<37. Schwangerschaftswoche). Alle Kinder wurden zum

Zeitpunkt der Röntgenaufnahme mit Indomethacin zur Suppression des Prostaglandin-E₂-Spiegels behandelt. Das mittlere Alter betrug $6,37 \pm 0,86$ Jahre. Die Patienten in dieser Gruppe waren im Mittel $113,91 \pm 6,81$ cm groß und $20,29 \pm 4,76$ kg schwer.

Um das Krankheitsbild zum Zeitpunkt der Röntgenaufnahme näher zu charakterisieren, wurden klinisch-chemische Parameter aus den Patientenakten entnommen. Es zeigte sich eine mittlere Hyperkalziurie von $9,50 \pm 5,02$ mg/kg/d. Das Serum-Kalium siedelte sich im unteren Bereich der Normwerte, bei im Mittel $3,68 \pm 0,58$ mmol/l an. Der Prostaglandin-E₂-Ausscheidung im Urin lag im Schnitt bei $16,04 \pm 15,87$ ng/h/1,73m².

2.1.2 Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen (FG-Gruppe)

Als Kontrollgruppe für die Patienten mit antenatalem Bartter-Syndrom wurde eine zweite Gruppe aus 50 ehemaligen Frühgeborenen ohne antenatales Bartter-Syndrom, davon 28 Mädchen und 22 Jungen gebildet. Die Daten und Röntgenbilder der Patienten stammen aus einer früheren Studie über das Wachstum frühgeborener Kinder bis zum Vorschulalter der Universitätskinderklinik Marburg. Die Auswertung der Knochendichte war nicht Bestandteil der damaligen Untersuchung (Hartke 2005). Um in die Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen aufgenommen zu werden, waren folgende Einschlusskriterien erforderlich:

- Frühgeburtlichkeit
- vorhandenes Röntgenbild der Hand, welches in einem Altersabschnitt der Patienten aufgenommen wurde, in dem sie vier bis sieben Jahre alt waren.

Die ehemaligen Frühgeborenen waren im Mittel $6,09 \pm 0,68$ Jahre alt, $114,2 \pm 6,46$ cm groß und $19,22 \pm 3,57$ kg schwer.

2.1.3 Norm-Gruppe

Um die FG-Gruppe und die Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom mit gesunden termingerecht geborenen Kindern zu vergleichen wurden Werte aus einer Normwertstudie der Gruppe um PD Dr. med. Mohnike, Dr. S. Pötzsch aus Magdeburg genutzt (Pötzsch 2004). Die Norm-Gruppe bestand aus 34 Kindern, davon 20 Mädchen und 14 Jungen. Das mittlere Alter betrug $6,62 \pm 0,71$ Jahre, die Kinder waren im Mittel $127,86 \pm 13,67$ cm groß und $30,14 \pm 9,07$ kg schwer.

2.2 Ausschlußkriterien

Da auch andere Faktoren die Knochendichte beeinflussen können, die für die vorliegende Untersuchung nicht relevant sind, wurden Patienten mit folgenden Ausschlusskriterien nicht in diese Studie aufgenommen:

- gastro-intestinale Resorptionsstörungen
- Milchunverträglichkeit
- Stoffwechselstörungen
- Erkrankungen der Schilddrüse und Nebenschilddrüse
- weitere Erkrankungen der Niere und Nebenniere
- gehäufte Knochenbrüche der Hand
- Medikamenteneinnahme, welche die Knochenmineralisation beeinträchtigt, außer Indomethacin und Rofecoxib
- erhöhte Zufuhr von Milchprodukten
- längere Immobilisation vor der Röntgenaufnahme (länger als zwei Wochen)
- sonstige genetische Erkrankungen
- schlechte Qualität des Röntgenbildes

2.3 Röntgenbilder

Zur Analyse der Knochendichte und Knochengeometrie wurden konventionelle Handröntgenbilder der linken Hand genutzt, welche bereits zur Bestimmung des Knochenalters angefertigt worden waren. Dadurch konnte eine erneute Strahlenexposition vermieden werden. Röntgenbilder schlechter Qualität oder mit Überlagerung von Fremdkörpern wie peripher venöse Zugänge im Messareal wurden aussortiert.

2.4 Methode

Zur Bestimmung der Knochendichte und des Metacarpalindex wurde das Pronosco X-posure System™ (Software Version 2, Sectra, Schweden) genutzt. Die konventionellen Handröntgenbilder wurden zunächst mit Hilfe eines dem DXR-Systems zugehörigen Scanners (UMAX PowerLook 1100) eingelesen und digitalisiert. Im Anschluss erfolgte eine systemeigene Prüfung der Bildqualität. Bei nicht ausreichender Qualität erfolgte automatisch der Abbruch der Digitalisierung.

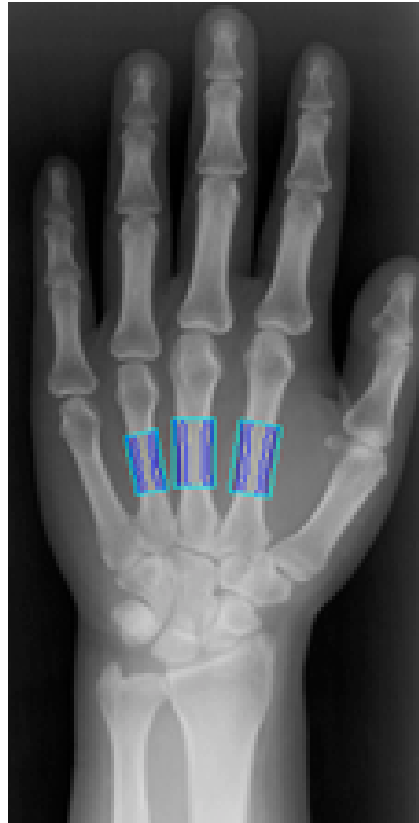


Abb. 2 Darstellung der ROI der Metacarpalia II-IV

Nach Einlesung des Röntgenbildes durch das Pronosco X-posure System™ erfolgte die automatisierte Festlegung der Regions of interest (ROI) am 2.-4. Os metacarpale (s. Abb. 2). Fehlerhaft liegende ROI wurden durch das System erkannt und ausgeschlossen. Die Lokalisation der regions of interest erfolgt anhand der Knochenkonturen der Metacarpalia. Bei kleineren Kindern bestehen aufgrund der Größe der Mittelhandknochen enge Konturenverhältnisse. Eine Abgrenzung der Metakarpalia ist dadurch erschwert. Durch eine für diese Studie durchgeführte Anpassung der Software an diese Gegebenheiten konnte die Anzahl der vom System angenommenen Röntgenbilder unseres Studienkollektivs deutlich erhöht werden. In die Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen konnten dadurch 50 statt 34 Patienten aufgenommen werden. Die Gruppe der auswertbaren Patienten mit antenatalem Bartter-Syndrom stieg von 9 auf 15 Patienten an.

2.4.1 Ermittlung der Knochendichte und des Metacarpal-Index (MCI)

Für die Ermittlung der BMD-DXR und des MCI werden zuerst die Mittelwerte des Außendurchmessers der Metakarpalknochen und die kortikale Dicke der zweiten bis vierten Ossa metacarpalia berechnet. Danach wird die Kenngröße „Cortical Volume per Area“ (VPA) als Annäherung zur Knochenmineraldichte berechnet.

$$\text{VPA} = \text{Knochenvolumen} / \text{Fläche}$$

Wenn der Querschnitt der Metakarpalia einem nahezu zylindrischen Gebilde gleicht, ergibt sich die Formel

$$\text{VPA} = \pi \times T \times (1 - T/W).$$

Dabei bedeutet T die Kortikalisdicke und W die Breite des Knochenquerschnitts (s. Abb. 3).

Wie Lazenby darlegt, haben Metakarpalia einen eher elliptischen Querschnitt (Lazenby 1995). Aus diesem Grund wird die Konstante π durch eine generelle geometrische Konstante f ausgetauscht. Daraus ergibt sich für VPA die modifizierte Formel

$$\text{VPA}^* = f \times T \times (1 - T/W).$$

Um die Knochendichte zu berechnen, bedient man sich zweier Gegebenheiten: Zum einen ist der Mineralgehalt pro Volumeneinheit der Kortikalis konstant (Laval-Jeantet et al. 1983). Zum anderen besteht die allgemein gegebene Relation zwischen Masse und Volumen eines Körpers ($m = \rho \times V$).

Um die Phänomene der Streifung und Porosität zu berücksichtigen, erfolgt die automatische Korrektur des BMD-Wertes durch den Porositätsindex. Die Porosität wird als prozentualer Anteil des lokalen Intensitätsminimums, welches aus dem kortikalen Knochenanteil resultiert, in Bezug zur gesamten kortikalen

Fläche definiert. Angegeben wird die Porosität als normierter Faktor auf einer Skala von 1-19 (Black et al. 2001).

Daraus ergibt sich die Formel

$$\text{Masse} = \text{Dichte} \times \text{Volumen} \times (1 - \text{Porosität}),$$

wobei die Dichte $\rho = 1,2 \text{ g/cm}^3$ beträgt.

Bei der Knochendichte (BMD-DXR) handelt es sich um die Relation zwischen Knochenmasse pro Fläche.

$$\text{BMD} = \text{Masse} / \text{Fläche}$$

Setzt man für die Masse die obige Formel ein ergibt sich für die Knochendichte folgende Formel:

$$\text{BMD} = \text{Dichte} \times \text{Volumen} \times (1 - \text{Porosität}) / \text{Fläche}$$

Daraus folgt:

$$\text{BMD} = \text{Dichte} \times \text{VPA} \times (1 - \text{Porosität})$$

Zur Bestimmung der Knochengeometrie wird der Metakarpal Index (MCI) berechnet. Der MCI leitet sich mit der Formel $\text{MCI} = (\text{Tu} + \text{Tr}) / \text{W}$ (Tu=Kortikalisdicke ulnar, Tr=Kortikalisdicke radial) aus dem Verhältnis der Kortikalisdicke zu Knochenbreite her und ist ein Parameter für die Knochenfestigkeit (s. Abb. 3) (Barnett, Nordin 1960).

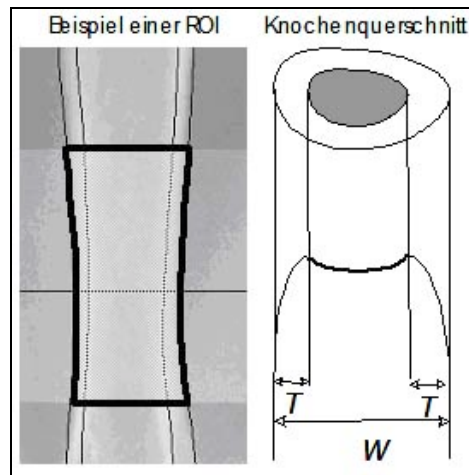


Abb. 3 Darstellung einer ROI und Schema eines Knochenquerschnitts mit Darstellung der Kortikalisdicke (T) und Knochenbreite (W). Modifiziert aus Informationsbroschüre „Früherkennung von Osteoporose“, S.4, Pronosco S/A.

2.4.2 Messung der anthropometrischen Daten

Zur Messung des Körpergewichtes wurde eine in der Kinderklinik fest installierte, geeichte Waage benutzt. Mit Hilfe des ebenfalls fest angebrachten und geeichten Anthropometers wurde die Körperlänge ermittelt, wobei insbesondere auf die Stellung der Füße (ohne Schuhe), die gerade Haltung und die Blickrichtung des Kopfes geachtet wurde.

2.5 Statistik

Die Auswertung des Datenmaterials erfolgte mit Hilfe der Software SPSS (Version 10.13). Alle Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf eine Normalverteilung überprüft. Lag eine Normalverteilung der Daten vor, so wurde die Abhängigkeit der erfassten Parameter mittels des Korrelationskoeffizienten nach Pearson erfasst. Der Vergleich der Mittelwerte wurde mit dem T-Test bei unabhängigen Stichproben durchgeführt. Ein p-Wert unter 0,05 wurde als statistisch signifikant definiert. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Dabei gingen alle erhobenen Messwerte in die Auswertung mit ein.

Um die Knochendichte, den Porositätsindex und die Knochengeometrie zu vergleichen, wurde die Matched-Pairs-Technik angewandt. Es wurden Paare

anhand des chronologischen Alters, des Knochenalters, der Größe, des Gewichts und des BMI gebildet und der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben angewandt.

Die Berechnung der Perzentil- und SDS-Werte erfolgte nach der Arbeit von Kromeyer-Hauschild (Kromeyer-Hauschild et al. 2001).

2.6 Ethik

Diese Studie wurde nach den ethischen Anforderungen der Erklärung von Helsinki durchgeführt und von der lokalen Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg genehmigt (s. Anhang).

3 Ergebnisse

3.1 Vergleich der Patientengruppen anhand der anthropometrischen Daten

3.1.1 Alter

Zunächst wurden die drei Gruppen anhand ihrer anthropometrischen Daten verglichen. Abb. 4 zeigt den Vergleich des mittleren Alters. Da die Gruppen in Bezug auf das Alter gebildet wurden, ist naturgemäß kein signifikanter Unterschied gegeben. Die Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom hat ein mittleres Alter von $6,37 \pm 0,86$ Jahre, die FG-Gruppe ein mittleres Alter von $6,09 \pm 0,68$ Jahre alt und die Norm-Gruppe ein mittleres Alter von $6,62 \pm 0,71$ Jahre.

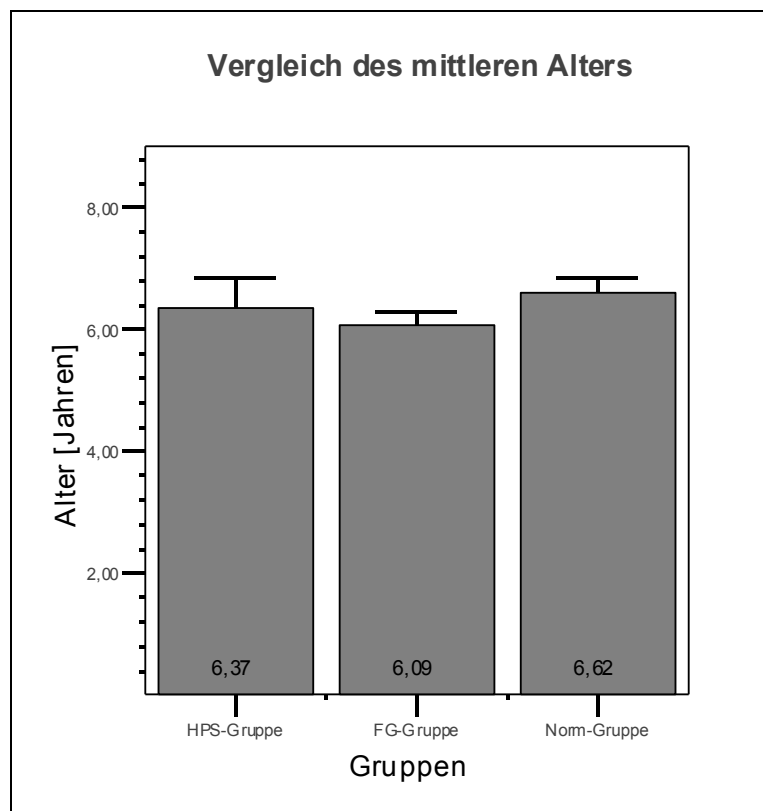


Abb. 4 Vergleich des mittleren Alters der Studiengruppen

3.1.2 Körperlänge

Im Vergleich der Körperlänge wurden höchst signifikante Unterschiede der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und FG-Gruppe zur Norm-Gruppe festgestellt. Zur Übersicht sind die Mittelwerte der Körperlänge und die Körperlängen-SDS der drei Gruppen in Abb. 5 dargestellt und werden im Folgenden genauer analysiert.

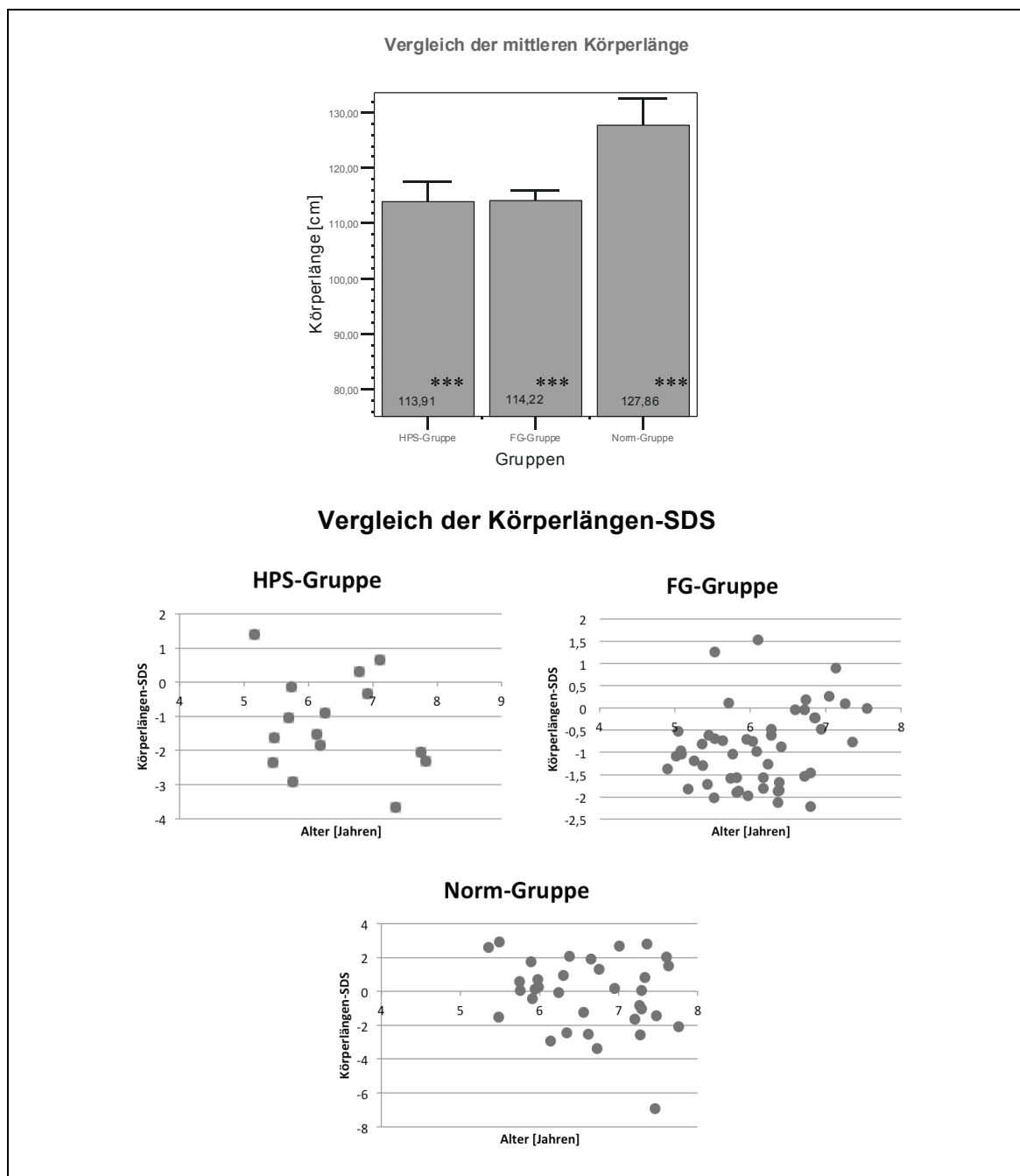


Abb. 5 Vergleich der mittleren Körperlänge (oben) und der Körperlängen-SDS (unten) der untersuchten Gruppen (***= $p \leq 0,001$).

Die Patienten in der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom haben eine mittlere Körperlänge von $113,91 \pm 6,81$ cm und sind damit 13,95 cm kleiner als gleichaltrige Patienten der Normgruppe. Der T-Test ergibt hier einen höchst signifikanten Unterschied ($p < 0,001$). Auch im Vergleich der Patienten der FG-Gruppe mit Patienten der Norm-Gruppe gleichen Alters zeigt sich ein höchst signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Die ehemaligen Frühgeborenen sind im Mittel mit $114,22 \pm 6,46$ cm 13,64 cm kleiner als gesunde Kinder mit $127,86 \pm 13,67$ cm. Patienten der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und der FG-Gruppe zeigen im Mittel nahezu identische Körperlängen.

Der untere Teil der Abb. 5 zeigt die Körperlängen-SDS der drei Gruppen in Punktwolken. Bei der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom sind bei einem Mittelwert von $-1,22 \pm 1$ SDS, 80% (40 Patienten), bei der FG-Gruppe bei einem Mittelwert von $-0,90 \pm 0,87$ SDS, 86% (43 Patienten) der Patienten im negativen SDS-Bereich. Bei der Norm-Gruppe befanden sich bei einem Mittelwert von $1,18 \pm 2$ SDS, 70,6% (47 Kinder) im positiven SDS-Bereich. Sowohl die Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom, als auch die FG-Gruppe zeigten einen höchst signifikanten Unterschied zur Norm-Gruppe (je $p < 0,001$).

Beim Vergleich des mittleren Körpergewichts ergab sich ebenfalls ein höchst signifikanter Unterschied der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und der FG-Gruppe zur Norm-Gruppe (s. Abb. 6)

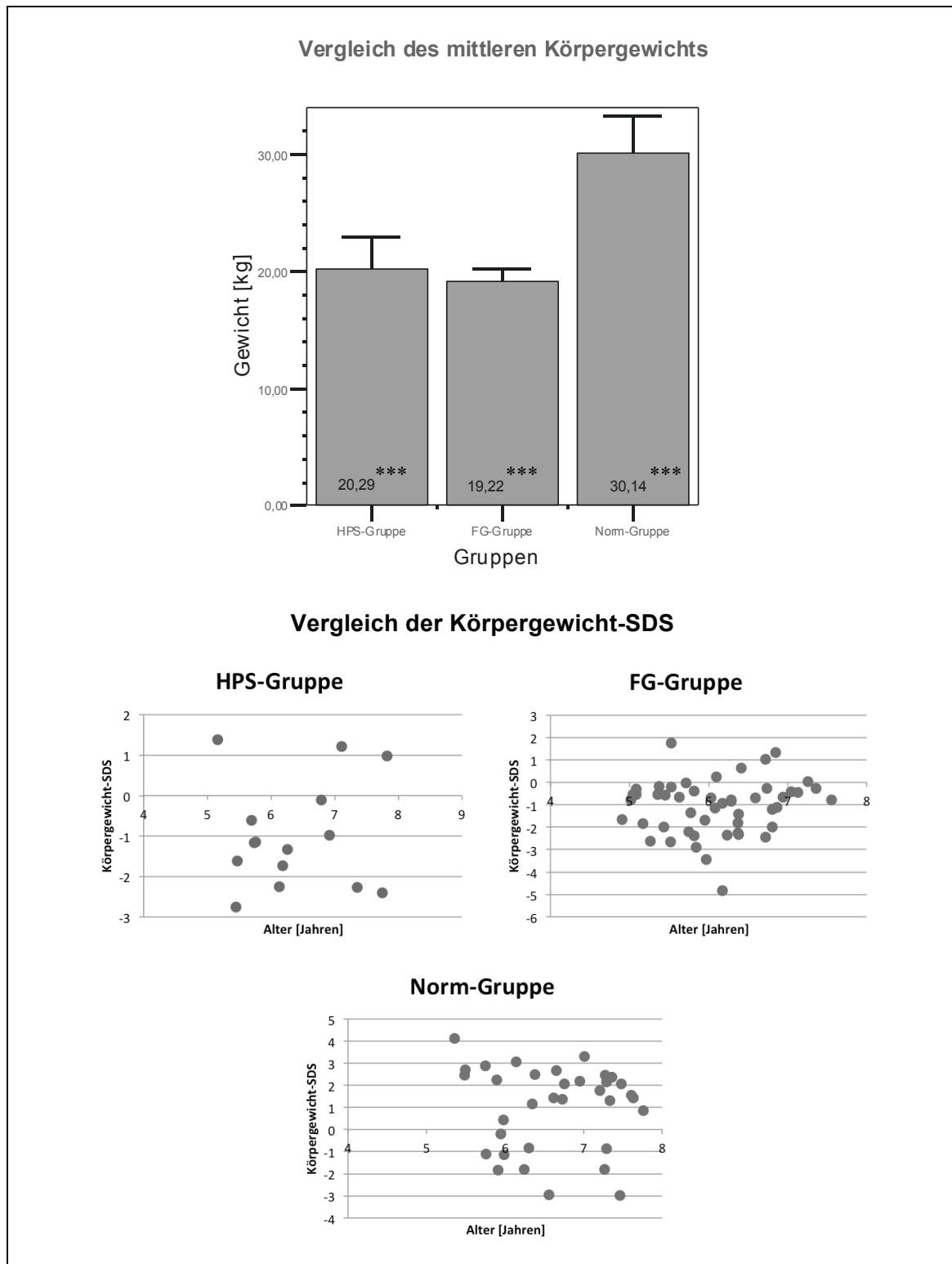


Abb. 6 Vergleich des mittleren Körpergewichts (oben) und der Körpergewicht-SDS (unten) der untersuchten Gruppen (***) = $p \leq 0,001$

Die Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom hat mit einem Mittelwert von $20,29 \pm 4,76$ kg einen zur Norm-Gruppe ($30,14 \pm 9,07$ kg) höchst signifikanten Unterschied von 9,85 kg ($p < 0,001$). Auch die Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen ($19,22 \pm 3,57$ kg) ist, bei einem Unterschied von 10,92 kg

($p < 0,001$) Körpergewicht, im Vergleich zur Norm-Gruppe höchst signifikant leichter. Die Patienten der FG-Gruppe wiegen im Mittel zwar 1,07 kg weniger als die Patienten der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom, es zeigt sich aber kein signifikanter Unterschied.

In der Darstellung der Körpergewicht-SDS (siehe Abb. 6 unten) ordnen sich die Patienten mit antenatalem Bartter-Syndrom mit einem Mittelwert von -0,984 (-2,8 bis 1,4) in 80% im negativen Bereich ein. Bei der Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen sind bei einem Mittelwert von -1,10 (-4,8 bis 1,8) 86% im negativen Bereich. Die Norm-Gruppe ordnet sich zu 73,5% im positiven SDS-Bereich ein, bei einem Mittelwert von 1,03 (-3,0 bis 4,1). Bei Berechnung der Signifikanz ergibt der Unterschied zwischen der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und der Norm-Gruppe einen p-Wert $< 0,001$. Der Körpergewicht-SDS der Frühgeborenen-Gruppe zeigt ebenso einen höchst signifikanten Unterschied zur Norm-Gruppe ($p < 0,001$).

3.1.3 Body-Maß-Index

Da sich der BMI aus dem Verhältnis des Körpergewichts zur Körpergröße² berechnet, ist hier ebenfalls ein signifikanter Unterschied der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und FG-Gruppe zur Norm-Gruppe zu erwarten und auch ersichtlich.

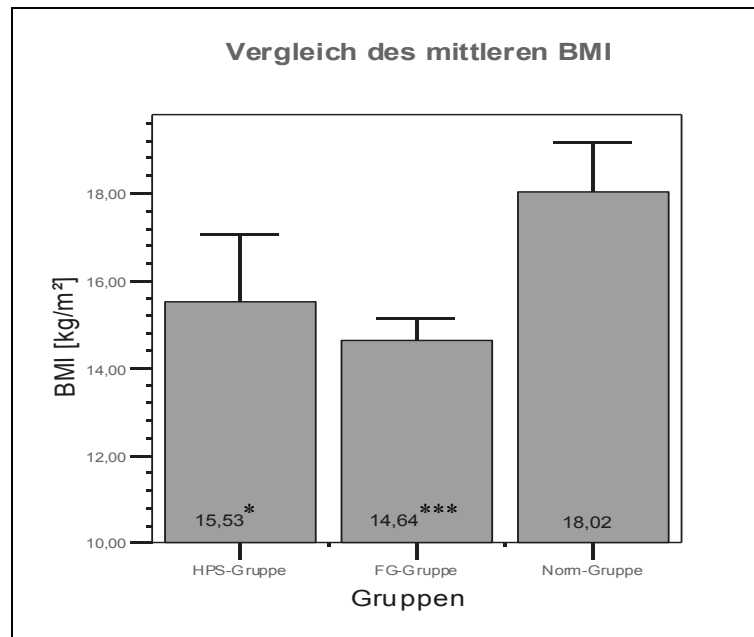


Abb. 7 Vergleich des mittleren Body-Maß-Index der untersuchten Gruppen

(* = $p \leq 0,05$, *** = $p \leq 0,001$)

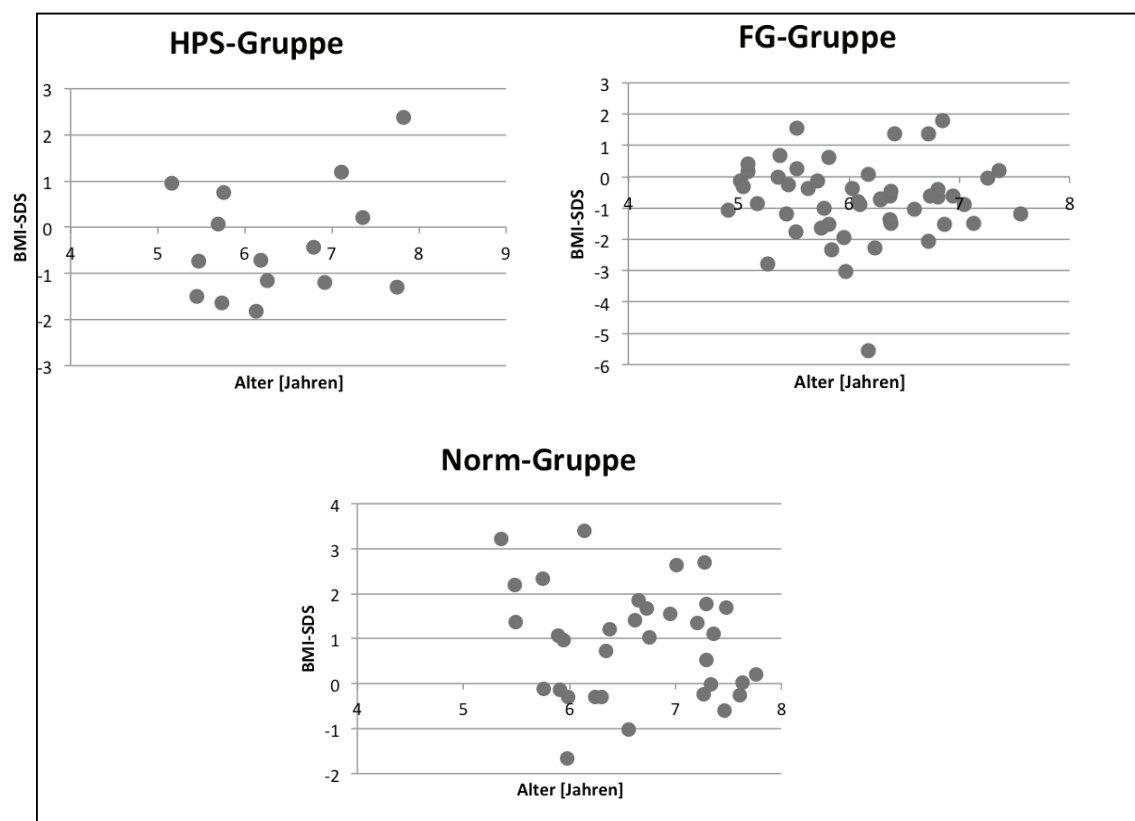


Abb. 8 Vergleich des mittleren Body-Maß-Index der untersuchten Gruppen

(* = $p \leq 0,05$, *** = $p \leq 0,001$)

Bei Patienten mit antenatalem Bartter-Syndrom ergab sich mit $15,53 \text{ kg/m}^2$ ($\text{SD} \pm 0,70$) ein um $2,49 \text{ kg/m}^2$ signifikant ($p < 0,05$) niedriger BMI als in der Norm-Gruppe ($18,02 \text{ kg/m}^2$ ($\text{SD} \pm 0,55$)). Die FG-Gruppe zeigte mit $14,64 \text{ kg/m}^2$

($SD \pm 0,25$) sogar einen höchst signifikanten Unterschied von $3,38 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,001$). Zwischen der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und der FG-Gruppe wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt (s. Abb. 7).

Die BMI-SDS der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom ist mit $-0,33$ ($-1,81$ bis $2,38$) signifikant kleiner als die der Normgruppe mit $0,91$ ($-1,67$ bis $3,39$) ($p = 0,003$). Die Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen ($-0,75$; $-5,55$ bis $1,80$) zeigte einen höchst signifikanten Unterschied zur Norm-Gruppe ($p < 0,001$) (s. Abb. 8).

3.2 Vergleich des Knochenalters

Das Knochenalter der Patienten aller drei Gruppen wurde anhand der Methode nach Greulich und Pyle von Herrn Professor Dr. med. Klingmüller (Abteilung für Kinderradiologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg) (Greulich, Pyle 1959) ohne Kenntnis der Diagnosen bestimmt.

Die Differenz des Knochenalters zum chronologischen Alten der drei Gruppen ist in Abb. 9 dargestellt.

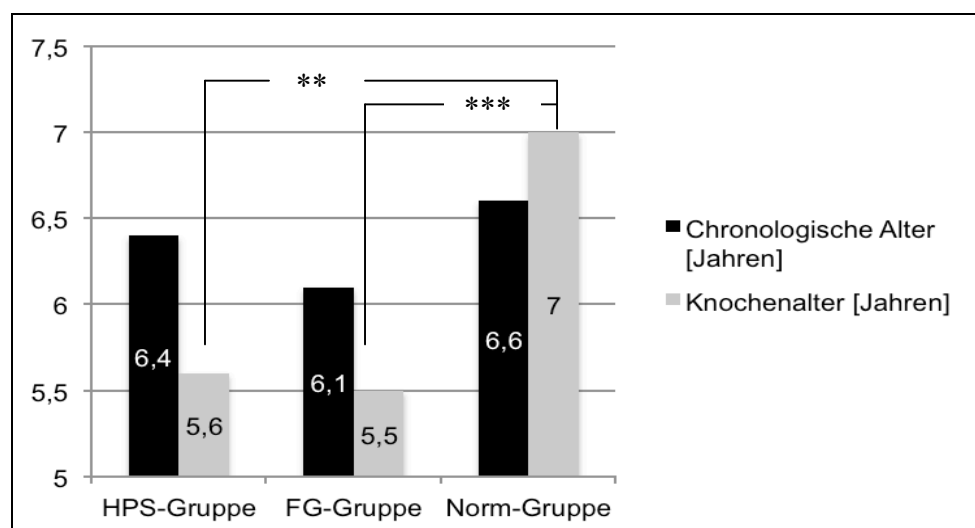


Abb. 9 Vergleich des Knochenalters zum Lebensalter der Studiengruppen. (**= $p \leq 0,01$, ***= $p \leq 0,001$)

Wie in 3.1.1 beschrieben hat das chronologische Alter der drei Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Beim Vergleich des Knochenalters sind aber deutliche Unterschiede zu erkennen.

Wenn man das mittlere Knochenalter der drei Gruppen gegenüberstellt, zeigt sich beim Vergleich der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom (5,6 Jahre) mit der FG-Gruppe (5,5 Jahre) kein signifikanter Unterschied. Das Knochenalter der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom ist jedoch in Bezug zum Knochenalter der Norm-Gruppe (7,0 Jahre) signifikant niedriger ($p < 0,01$). Auch das mittlere Knochenalter der Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen zeigt einen höchst signifikanten Unterschied gegenüber dem der Norm-Gruppe ($p < 0,001$).

Beim Vergleich des Knochenalters mit dem chronologischen Alter stellt man sowohl bei der Gruppe der Patienten mit antenatalem Bartter-Syndrom als auch bei der FG-Gruppe eine deutliche Retardierung fest. Die Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom zeigt eine Differenz von $\Delta = -0,8$ Jahren, die FG-Gruppe eine solche von $\Delta = -0,6$ Jahren.

Bei der Norm-Gruppe ist das Knochenalter gegenüber dem chronologischem Alter mit $\Delta = +0,4$ Jahren eher akzeleriert.

Nebenbefundlich fiel bei der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom bei 20,6% ein dissoziatives Wachstum der Handknochen auf, während bei der Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen dies nur bei 6,5% der Fall war. Die Norm-Gruppe ließ dieses Merkmal nicht erkennen.

3.3 Bestimmung der Knochendichte und Präzision

Das Pronosco X-posure System erkannte nach der in 2.4 genannten Modifikation der Software die Metakarpalia aller 65 Patienten in der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und der FG-Gruppe. Die Knochendichte (BMD-DXR) konnte bei allen Patienten erfolgreich berechnet werden.

Wiederholte Messungen der Röntgenbilder ergaben eine Präzision (Variationskoeffizient) von 0,45%.

3.4 Korrelation

Um die Zusammenhänge zwischen Alter, Körpergröße, Körpergewicht, Body-Maß-Index, Knochenalter und den bestimmten Knochenparametern (Knochendichte, Metakarpalindex, Kortikalisdicke, Knochenbreite und Porosität) wiederzugeben, wurde die Korrelation nach Pearson bestimmt. Besondere Auffälligkeiten werden im Folgenden dargestellt:

3.4.1 Norm-Gruppe

In der Norm-Gruppe zeigten sich vor allem starke Zusammenhänge zwischen Körpergröße und Knochendichte mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,6$ und einem Signifikanzniveau von $p=0,01$ (s. Abb. 10). Auch die Kortikalisdicke korreliert signifikant ($p=0,01$) mit der Körpergröße ($r=0,57$). Die Knochenbreite zeigte ebenfalls eine mittlere Korrelation mit der Körpergröße ($r=0,521$), eine Signifikanz bestand hier nicht.

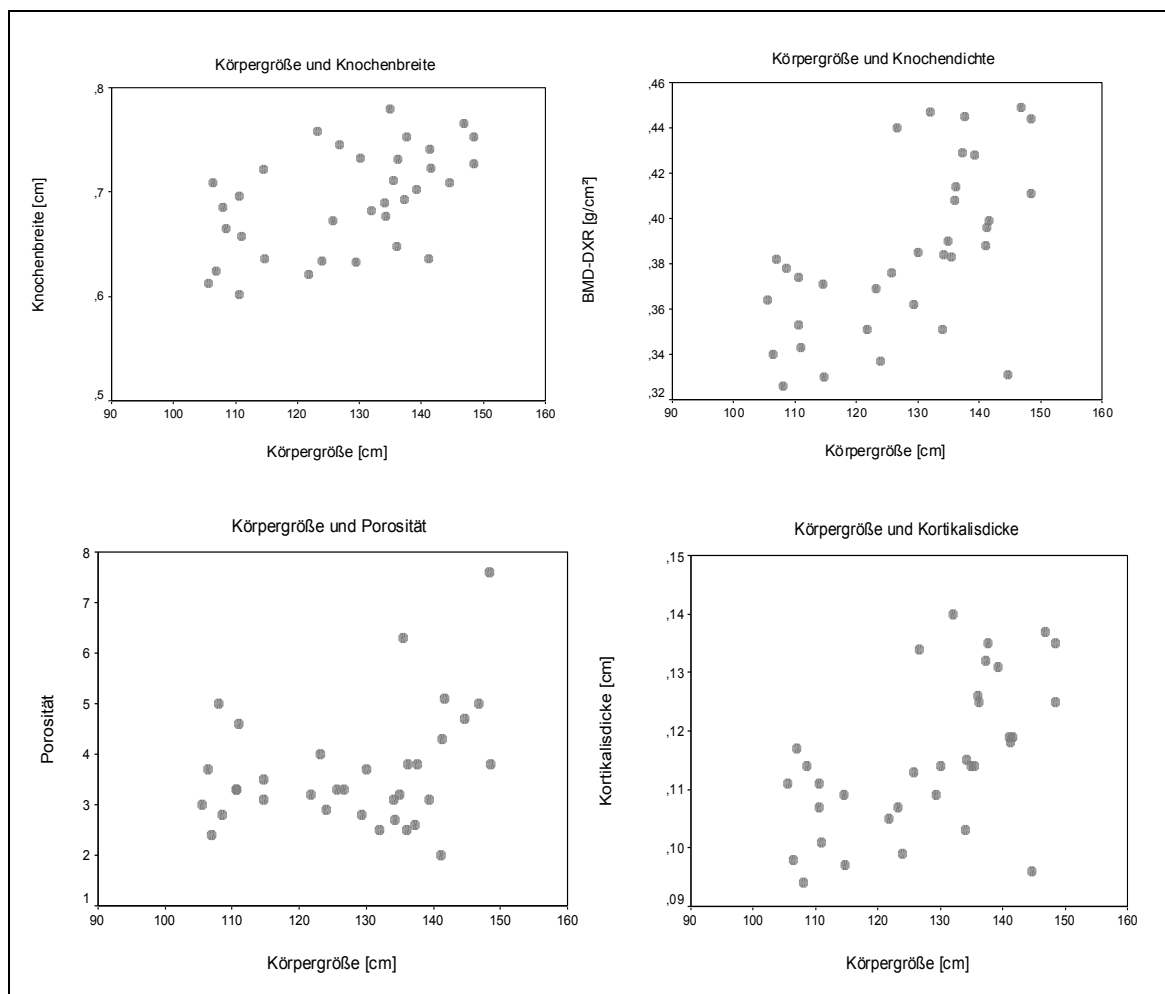


Abb. 10 Korrelation der Körpergröße mit Knochenparametern in der Norm-Gruppe.

Beim Körpergewicht ergab sich mit $p < 0,05$ eine geringe aber noch signifikante Korrelation mit der Knochendichte ($r = 0,416$), der Kortikalisdicke ($r = 0,389$) und der Knochenbreite ($r = 0,372$)

Im Bezug auf das Alter war ebenfalls eine geringe ($r = 0,34$), aber signifikante ($p < 0,05$) Korrelation mit der Knochendichte ersichtlich. Die restlichen Knochenparameter korrelierten nur sehr gering und nicht signifikant mit dem Alter.

Der Body-Maß-Index ergab in der Norm-Gruppe keine Korrelation zu den oben aufgeführten Knochenparametern.

Das Knochenalter korrelierte signifikant mit der Knochendichte ($r = 0,463$; $p < 0,01$), zeigte aber im Zusammenhang mit der Kortikalisdicke ($r = 0,456$), Knochenbreite ($r = 0,315$), Metakarpalindex ($r = 0,266$) und Porosität ($r = 0,229$) keine signifikante Korrelation.

3.4.2 Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom

In der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom war bezugnehmend auf die Knochendichte mit den untersuchten Parametern keine signifikante Korrelation zu erkennen. Die höchste Korrelation zeichnete sich hier im Zusammenhang zwischen Body-Maß-Index und Knochendichte ab ($r = 0,272$). Auch bei den Parametern bezüglich der Knochengeometrie ergab sich keine signifikante Korrelation. Der Metakarpalindex korrelierte mit $r = 0,344$ am höchsten mit dem Körpergewicht. Die Knochenbreite zeigte ihren stärksten, negativen Zusammenhang mit der Körpergröße ($r = -0,289$), die Kortikalisdicke mit dem Body-Maß-Index ($r = 0,298$).

Auffallend in der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom war aber eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Body-Maß-Index und der Porosität ($r = -0,569$; $p < 0,05$) (s. Abb. 11).

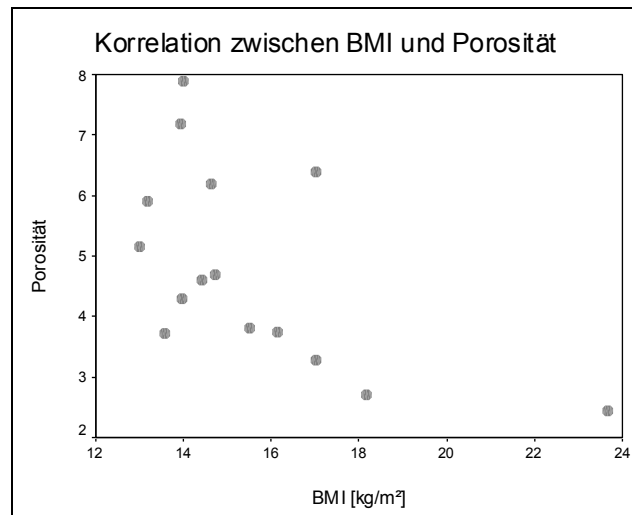


Abb. 11 Korrelation zwischen Body-Maß-Index und Porosität (HPS-Gruppe)

3.4.3 Frühgeborenen-Gruppe

In der Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen fiel vor allem eine signifikante Korrelation zwischen dem Knochenalter und den Knochenparametern auf (s. Abb. 12).

Die Knochendichte zeigte mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,324$ einen signifikanten Zusammenhang zum Knochenalter ($p<0,05$). Auch der Metakarpalindex ($r=0,290$; $p<0,05$) und die Kortikalisdicke ($r=0,345$; $p<0,05$) korrelierten in dieser Gruppe mit dem Knochenalter signifikant.

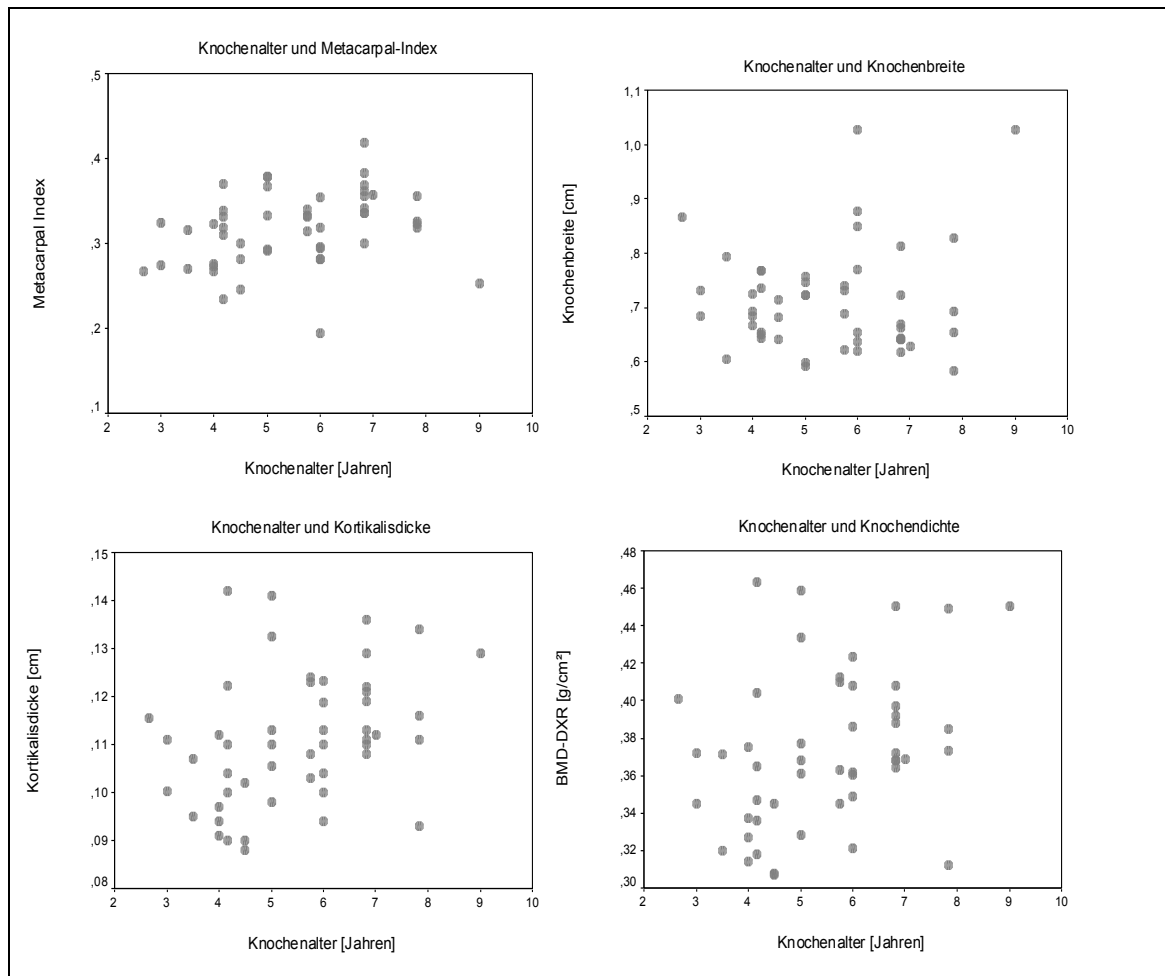


Abb. 12 Korrelation zwischen Knochenalter und Knochenparametern (FG-Gruppe)

3.5 Vergleich der Knochendichte, Knochenporosität und Knochengeometrie zwischen den Gruppen

Ziel dieser Arbeit ist es, die Knochenparameter der drei Gruppen miteinander zu vergleichen. Hierfür wurden nach verschiedenen Merkmalen Matched-pairs gebildet und anschließend die Knochenparameter mittels des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben verglichen.

3.5.1 Vergleich der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom mit der Frühgeborenen-Gruppe

Zunächst wurde die Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom mit der Kontrollgruppe der ehemaligen Frühgeborenen verglichen.

In dieser Untersuchung zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Knochenalter und den Knochenparametern, so dass vorrangig Matched-pairs mit gleichem Knochenalter gebildet wurden:

3.5.1.1 Matched-pairs nach Knochenalter

Nach Knochenalter konnten 14 Paare gebildet werden.

Zunächst wurde die Knochendichte miteinander verglichen:

Die Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom zeigte hier im Vergleich zur Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen eine signifikant niedrigere Knochendichte ($p=0,003$). In der Frühgeborenen-Gruppe lag die Knochendichte im Mittel bei $0,405 \pm 0,036 \text{ g/cm}^2$, in der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom nur bei $0,361 \pm 0,032 \text{ g/cm}^2$ (s. Abb. 13).

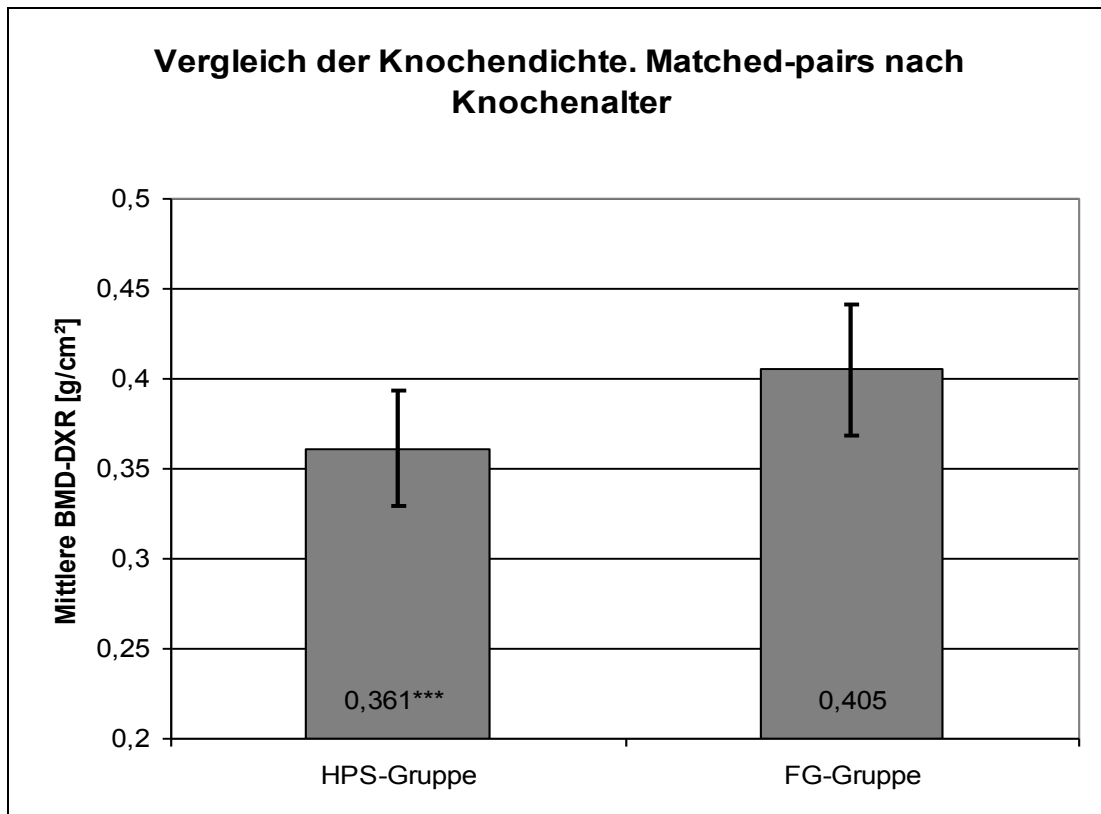


Abb. 13 Vergleich der Knochendichte zwischen der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und der FG-Gruppe. Matched-pairs nach dem Knochenalter. (***)= $p \leq 0,001$)

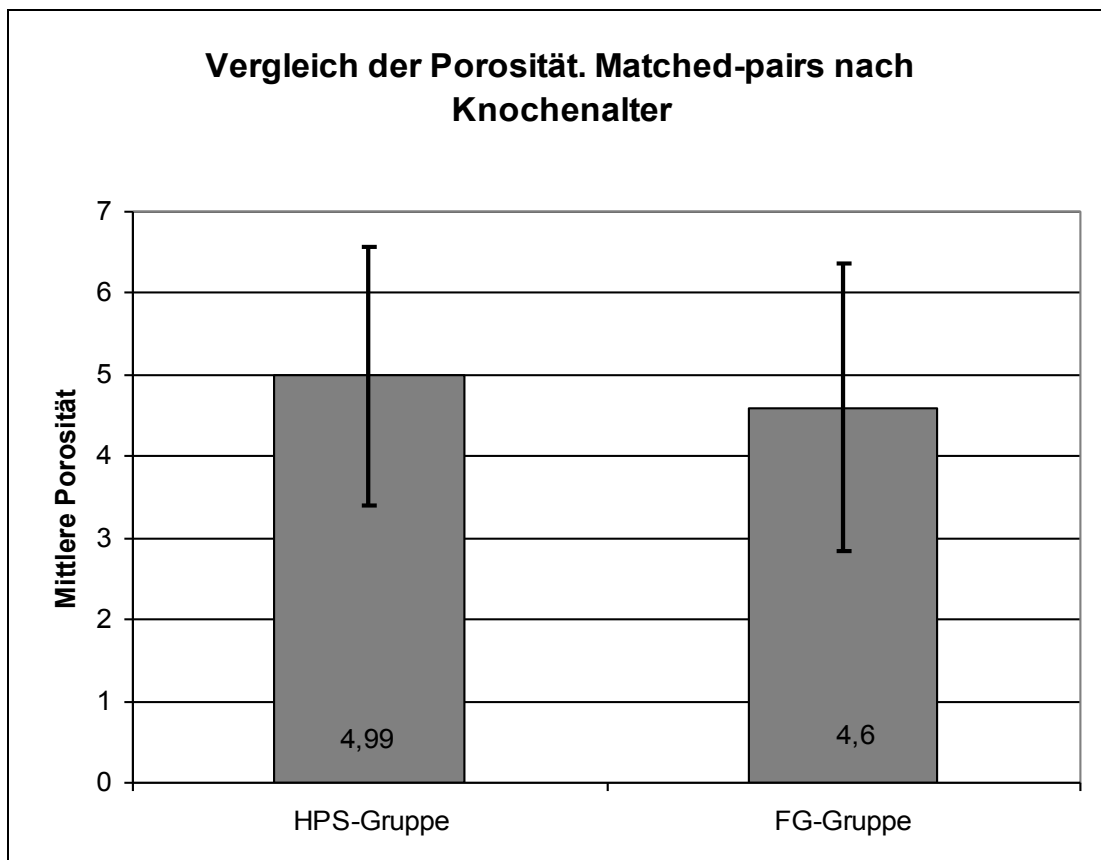


Abb. 14 Vergleich der Porosität zwischen der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und der FG-Gruppe. Matched-pairs nach dem Knochenalter

Die mittlere Porosität war in der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom mit $5,0 \pm 1,58$ tendenzmäßig höher als in der FG-Gruppe mit $4,60 \pm 1,77$, aber nicht signifikant erhöht (s. Abb. 14).

In der Untersuchung der Knochengeometrie zeigten sich Knochenbreite und Kortikalisdicke in der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom gegenüber der FG-Gruppe signifikant niedriger (s. Abb. 15 und 16). In der FG-Gruppe waren die Metakarpalia im Mittel $0,777 \pm 0,105$ cm breit, wohingegen die Patienten der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom nur eine mittlere Knochenbreite von $0,713 \pm 0,067$ aufwiesen ($p=0,022$). Auch die Kortikalisdicke war in der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom mit $0,104 \pm 0,011$ cm, gegenüber der mittlere Kortikalisdicke der FG-Gruppe mit $0,120 \pm 0,012$ cm, signifikant geringer ($p=0,004$).

Der Metakarpalindex (Verhältnis der Kortikalisdicke zur Knochenbreite) ließ zwischen diesen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied erkennen (s. Abb. 17). Er lag in der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom bei $0,300 \pm 0,034$ und in der FG-Gruppe bei $0,314 \pm 0,043$.

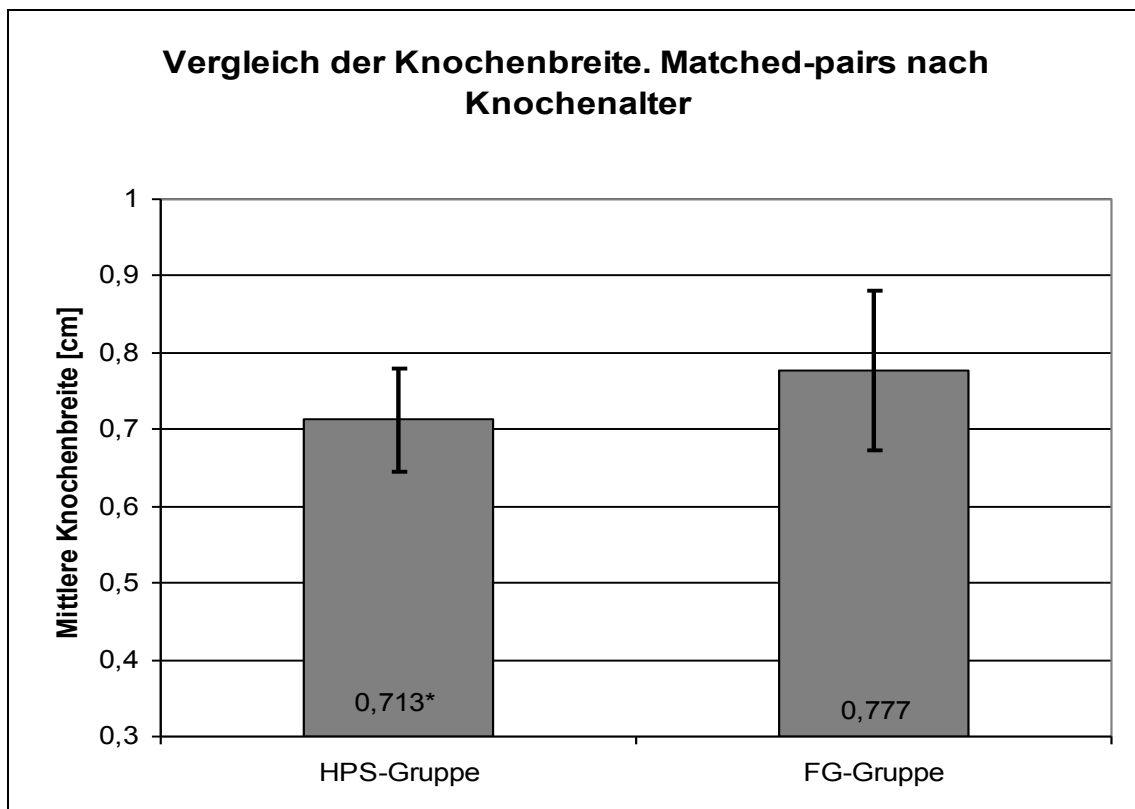


Abb. 15 Vergleich der Knochenbreite zwischen der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und der FG-Gruppe- Matched-pairs nach dem Knochenalter. (*= $p \leq 0,05$)

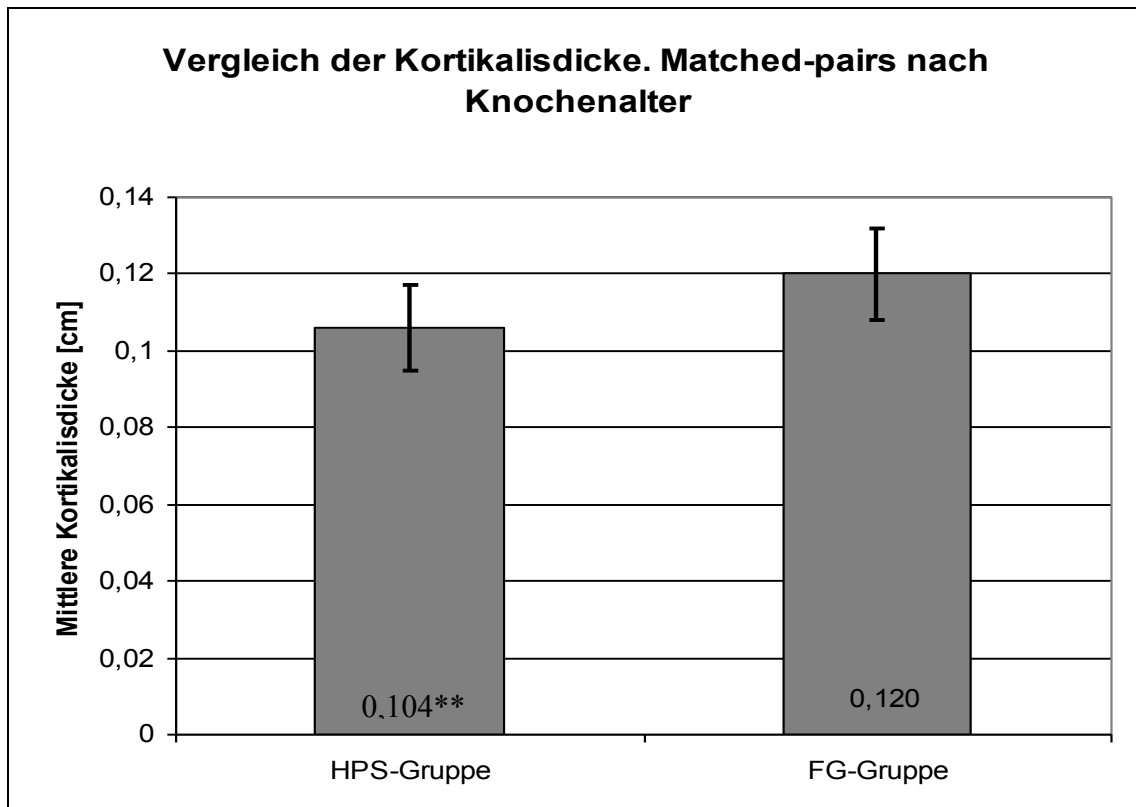


Abb. 16 Vergleich der Kortikalisdicke zwischen der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und der FG-Gruppe. Matched-pairs nach dem Knochenalter. (**= $p \leq 0,01$)

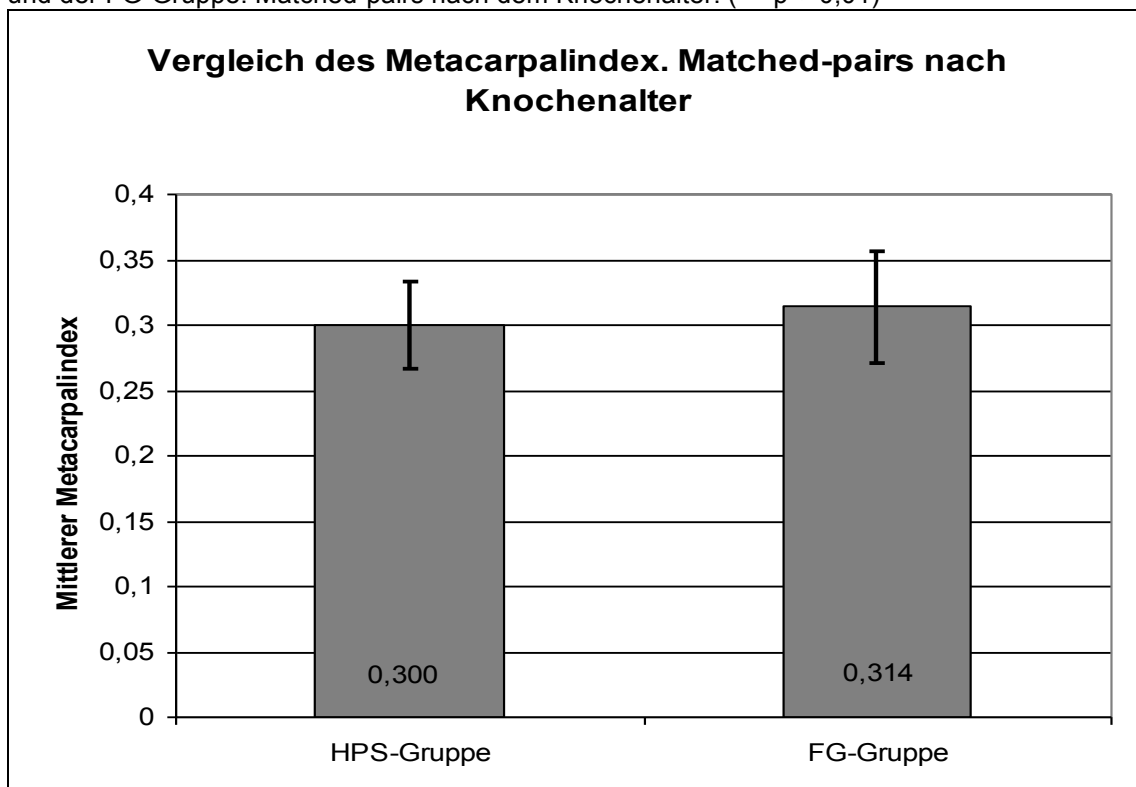


Abb. 17 Vergleich des Metacarpalindex zwischen Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und FG-Gruppe. Matched-pairs nach dem Knochenalter.

3.5.1.2 Matched-pairs nach Alter, Körperlänge, Körpergewicht und Body-Maß-Index

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt eine Übersicht des Vergleichs von Paaren mit gleichem Alter, gleicher Körperlänge, gleichem Körpergewicht oder gleichem Body-Maß-Index. Hier konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Matched-pairs nach	BMD-DXR	Porosität	Metakarpal index	Knochenbreite	Kortikalisdicke
Alter	↓	↓	↓	↻	↓
Körperlänge	↓	↓	↻	↓	↓
Körpergewicht	↓	↓	↓	↻	↓
Body-Maß-Index	↓	↻	↓	↓	↓
Knochenalter	↓** (p=0,003)	↻	↓	↓* (p=0,022)	↓** (p=0,004)

Tabelle 1 Vergleich der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom gegenüber der Frühgeborenen-Gruppe.

↓-Zeichen bedeutet einen niedrigeren, aber nicht signifikanten Wert in der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom

↻-Zeichen bedeutet einen höheren, aber nicht signifikanten Wert in der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom

(* = p<0,05; ** = p<0,01)

Die Knochendichte war in der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom bei allen Paarbildungen tendenzmäßig kleiner als in der Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen. Wie aus der nachstehenden Abbildung ersichtlich ist, erreichte der Unterschied nur beim Knochenalter das Signifikanzniveau.

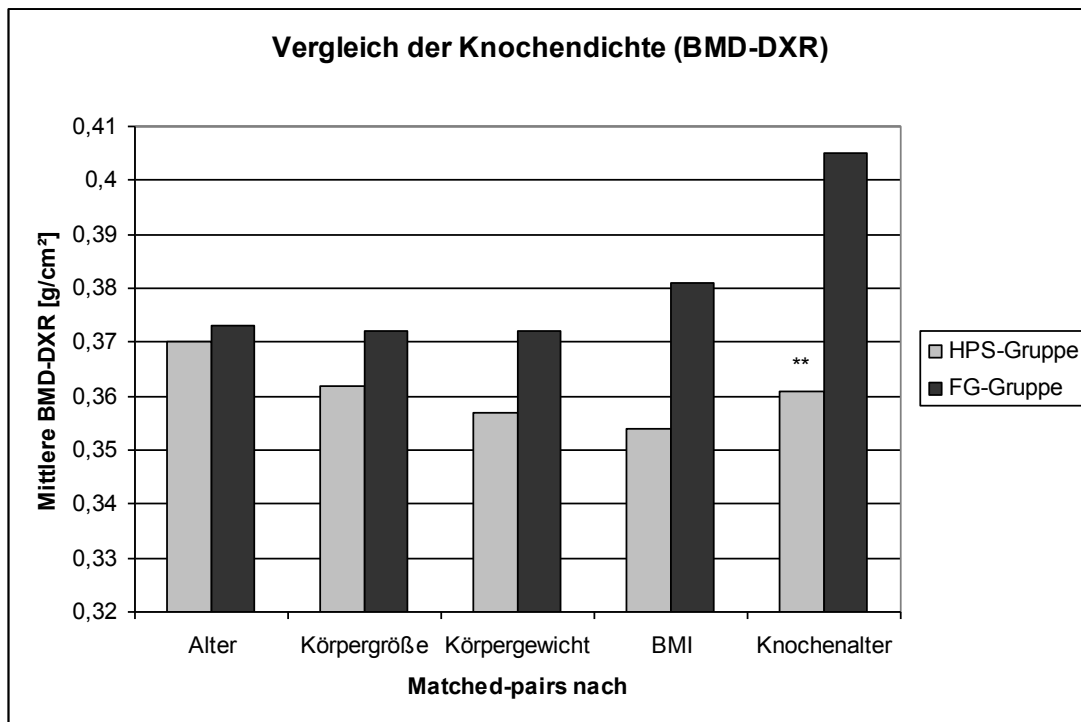


Abb. 18 Vergleich der Knochendichte (BMD-DXR) zwischen der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und der FG-Gruppe. (**= $p \leq 0,01$)

Der Vergleich der Porosität zeigte in den einzelnen Paarbildungen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied.

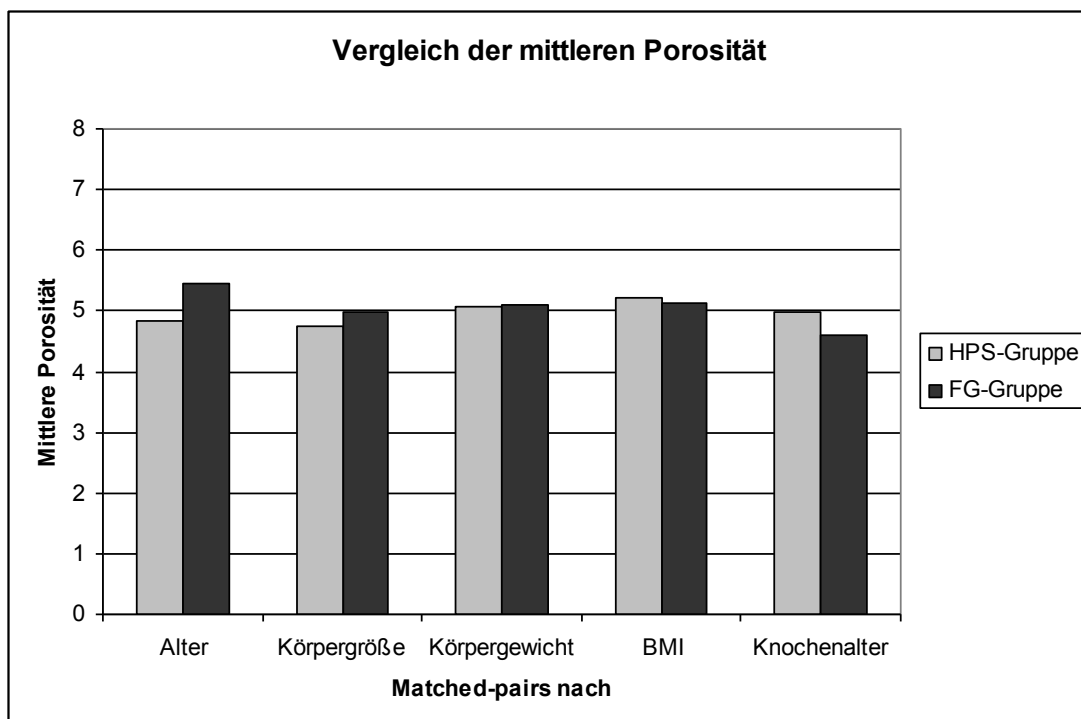


Abb. 19 Vergleich der mittleren Porosität zwischen der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und der FG-Gruppe

Auch die Knochengometrie zeigte in den Paarbildungen nach Alter, Körpergröße, Körpergewicht und Body-Maß-Index keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und der Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen. Auffällig war nur, dass die Kortikalisdicke in der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom in allen Paarbildungen kleiner war als in der FG-Gruppe (s. Abb. 20).

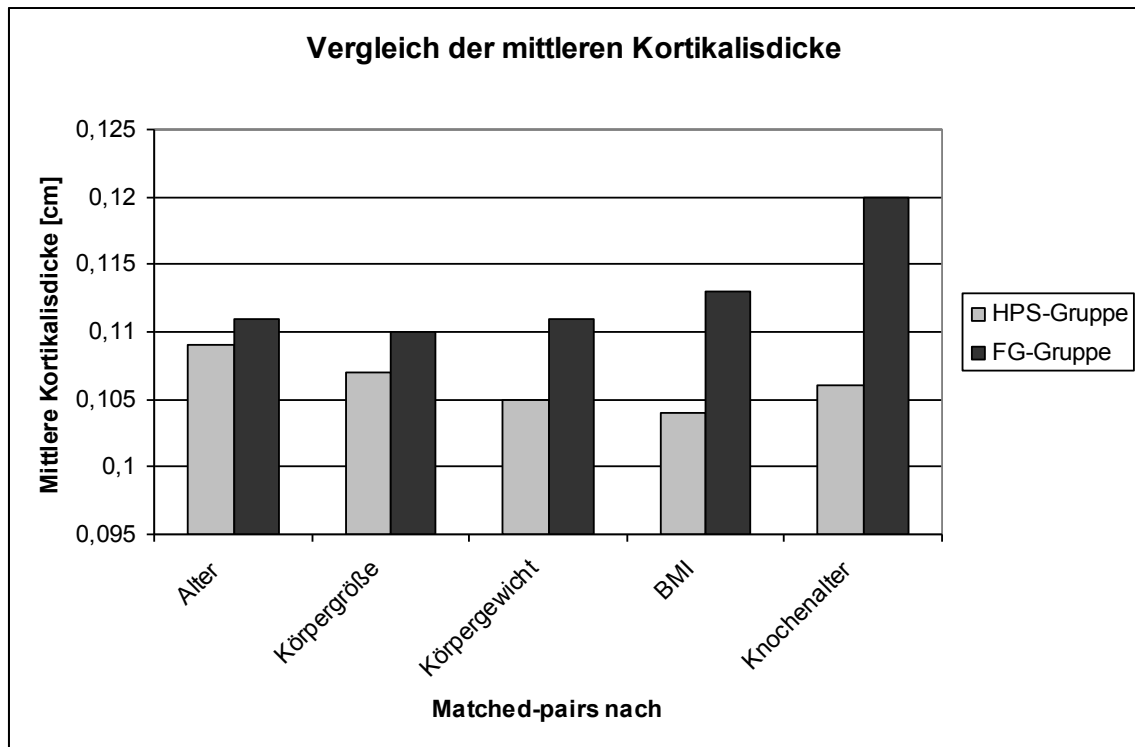


Abb. 20 Vergleich der mittleren Kortikalisdicke zwischen der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und der FG-Gruppe.

3.5.2 Vergleich der Frühgeborenen-Gruppe mit der Norm-Gruppe

Um die Knochendichte, Porosität und Knochengeometrie der ehemaligen Frühgeborenen weiter zu untersuchen, wurden diese Parameter mit der Norm-Gruppe verglichen (s. Tabelle 2).

Matched-pairs nach	BMD-DXR	Porosität	Metakarpal-Index	Knochenbreite	Kortikalisdicke
Alter	↓	⬆ ^{**} (p=0,002)	↓ [*] (p=0,04)	⬆	↓
Körperlänge	↓	⬆ ^{**} (p=0,001)	↓	↓	↓
Körpergewicht	⬆	⬆ ^{**} (p=0,006)	↓ [*] (p=0,05)	⬆	↓
Body-Maß-Index	↓	⬆ (p=0,052)	↓	⬆	↓
Knochenalter	↓	⬆ ^{**} (p=0,001)	↓	⬆	↓

Tabelle 2 Vergleich der Frühgeborenen-Gruppe gegenüber der Norm-Gruppe.

↓-Zeichen bedeutet einen niedrigeren, statistisch nicht signifikanten Wert in der Frühgeborenen-Gruppe.

⬆-Zeichen bedeutet einen höheren, statistisch nicht signifikanten Wert in der Frühgeborenen-Gruppe

(* = p<0,05; ** = p<0,01)

Auch hier wurden aufgrund guter Korrelationen bezüglich des Knochenalters in beiden Gruppen zunächst Paare mit gleichem Knochenalter gebildet:

3.5.2.1 Matched-pairs nach Knochenalter

Auffallend war hier ein signifikanter Unterschied in der Porosität. Die FG-Gruppe hatte im Mittel mit $5,0 \pm 1,39$ eine höchst signifikant höhere Porosität (p=0,001) als die Norm-Gruppe mit $3,6 \pm 0,95$.

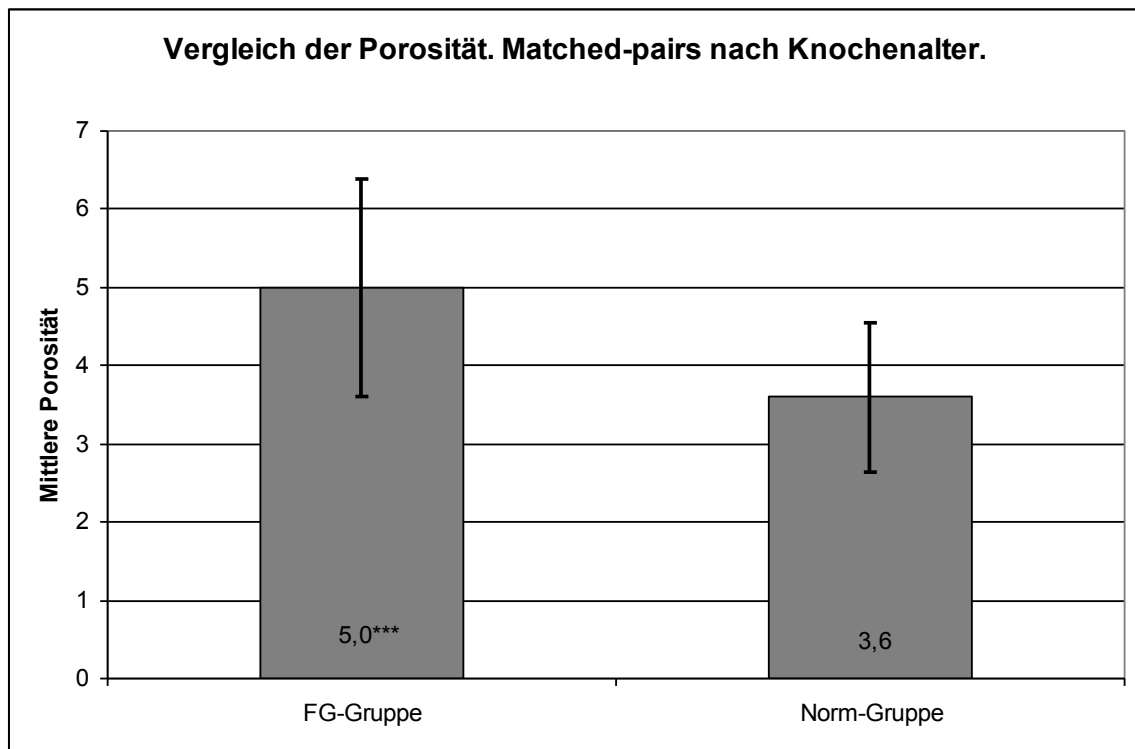


Abb. 21 Vergleich der Porosität zwischen der FG- und der Normgruppe. Matched-pairs nach dem Knochenalter. (***)= $p \leq 0,001$)

Die Knochendichte zeigte in der Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen mit $0,370 \pm 0,046 \text{ g/cm}^2$ gegenüber der Normgruppe mit $0,377 \pm 0,039 \text{ g/cm}^2$ zwar einen niedrigeren Wert, doch ließ sich hier keine Signifikanz erkennen.

Auch in der Knochengeometrie zeigten die ehemaligen Frühgeborenen keinen signifikanten Unterschied zum Norm-Kollektiv. Der Metakarpalindex war in der FG-Gruppe mit $0,308 \pm 0,047$ tendenzmäßig kleiner als in der Norm-Gruppe mit $0,326 \pm 0,035$. Die mittlere Knochenbreite mit $0,725 \pm 0,123 \text{ cm}$ war bei den ehemaligen Frühgeborenen höher und die mittlere Kortikalisdicke mit $0,109 \pm 0,015 \text{ cm}$ niedriger als in der Normgruppe mit einer Knochenbreite von $0,693 \pm 0,052 \text{ cm}$ und Kortikalisdicke von $0,113 \pm 0,014 \text{ cm}$, ohne jedoch das Signifikanzniveau zu erreichen.

3.5.2.2 Matched-pairs nach Alter, Körperlänge, Körpergewicht und Body-Maß-Index

Wie in Tabelle 2 zu erkennen ist, zeigte sich bei anderen Paarbildungen, wie schon bei der Paarbildung nach dem Knochenalter, ein deutlich signifikanter

Unterschied in der Porosität der Metakarpalia. Abbildung 22 zeigt eine Übersicht.

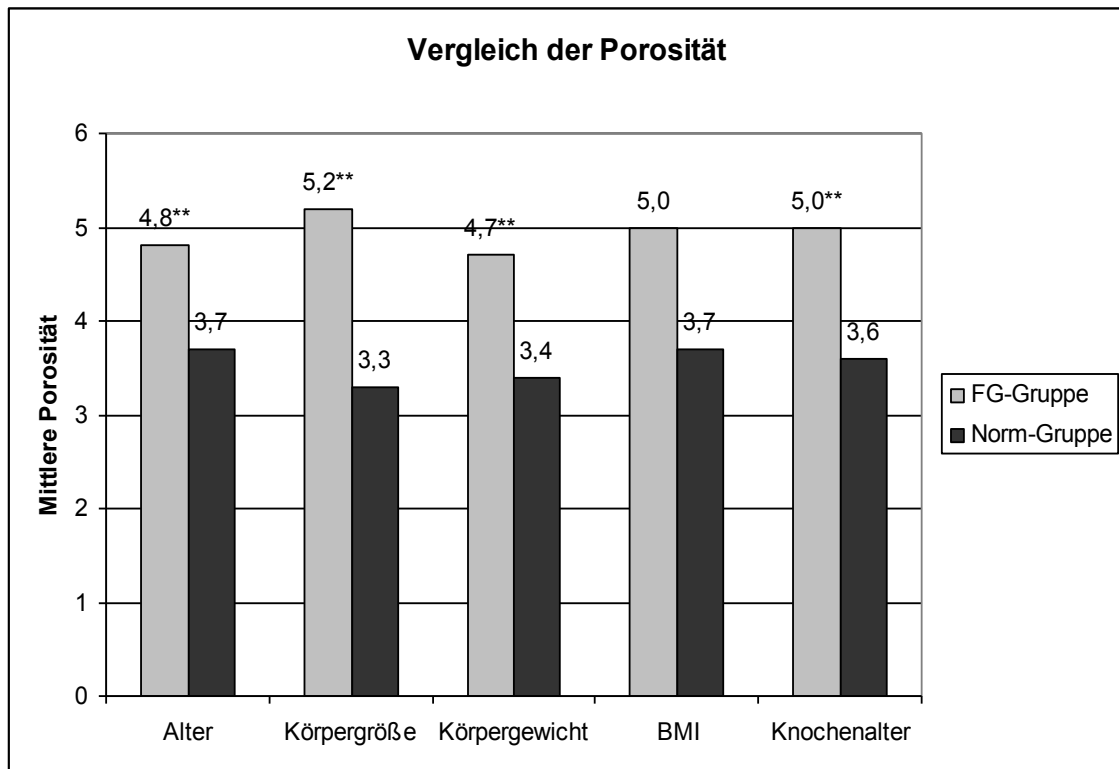


Abb. 22 Vergleich der Porosität zwischen FG- und Norm-Gruppe. (**= $p \leq 0,01$) Matched Pairs nach Alter, Körpergröße, Körpergewicht, BMI und Knochenalter.

Ehemalige Frühgeborene gleichen Alters der Normgruppe zeigten eine deutlich höhere Porosität gegenüber dem Normkollektiv. In der FG-Gruppe lag hier die Porosität bei $4,8 \pm 1,2$, in der Norm-Gruppe bei $3,7 \pm 1,3$ ($p = 0,002$). Verglichen mit der Körpergröße ließ sich mit einer Porosität von $5,2 \pm 0,9$ in der FG-Gruppe und $3,3 \pm 0,7$ in der Normgruppe ebenfalls ein höchst signifikanter Unterschied feststellen. Stellte man Paare gleichen Körpergewichts gegenüber, so zeigte sich ebenfalls eine auffallend höhere Porosität bei den ehemaligen Frühgeborenen. Die Porosität lag in der FG-Gruppe bei $4,7 \pm 0,8$, in der Norm-Gruppe bei $3,4 \pm 0,8$ ($p = 0,006$). Auch bei Paaren mit gleichem Body-Maß-Index hatten die ehemaligen Frühgeborenen zwar eine höhere Porosität, diese verfehlte das Signifikanzniveau mit $p = 0,052$ jedoch knapp.

Bezüglich der Knochengeometrie konnten vor allem in der Paarbildung nach Alter und Körpergewicht signifikante Unterschiede festgestellt werden:

Nach dem chronologischen Alter hatten die ehemaligen Frühgeborenen einen signifikant niedrigeren Metakarpalindex. Der MCI lag bei der FG-Gruppe im Mittel bei $0,321 \pm 0,037$, bei der Norm-Gruppe bei $0,338 \pm 0,034$ ($p = 0,04$). Dieser Unterschied beruhte auf einer größeren Knochenbreite und dezent kleinerer Kortikalisdicke in der Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen.

Die Knochenbreite lag in der FG-Gruppe bei $0,715 \pm 0,094$ cm, im Normkollektiv bei $0,680 \pm 0,044$ cm, die Kortikalisdicke in der FG-Gruppe bei $0,113 \pm 0,013$ cm, im Normkollektiv bei $0,115 \pm 0,013$ cm.

Auch bei Bildung der Paare nach dem Körpergewicht war in der Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen ein niedrigerer Metakarpalindex zu erkennen. Er lag in der FG-Gruppe bei $0,311 \pm 0,038$ und in der Normgruppe bei $0,330 \pm 0,04$ ($p \leq 0,05$) und hat seine Ursache im Unterschied zwischen Knochenbreite und Kortikalisdicke. Die Breite der Metakarpalia lag bei der FG-Gruppe im Mittel bei $0,707 \pm 0,123$ cm, in der Normgruppe bei $0,664 \pm 0,038$ cm. Die Kortikalisdicke lag sowohl in der FG-Gruppe bei $0,109 \pm 0,013$ cm, als auch in der Norm-Gruppe bei $0,109 \pm 0,012$ cm.

Die nachfolgenden Abbildungen (Abb. 23-25) veranschaulichen die Zusammenhänge:

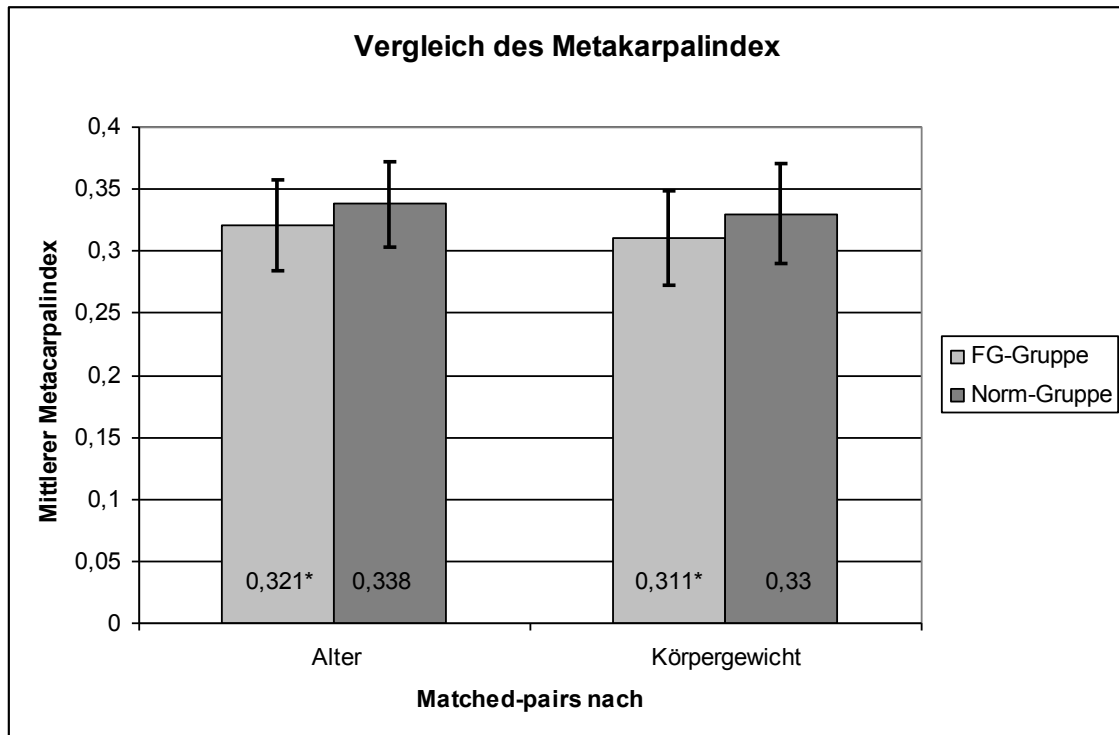


Abb. 23 Vergleich des Metakarpalindex (MCI) zwischen FG- und Norm-Gruppe. (*= $p \leq 0,05$)

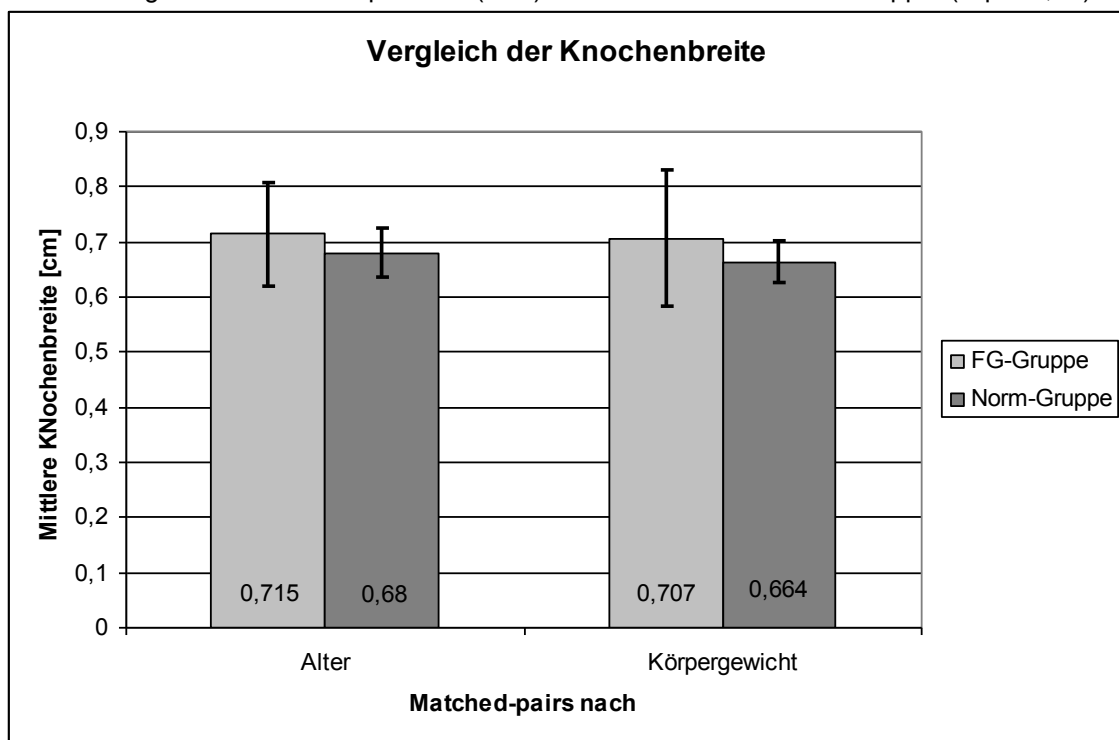


Abb. 24 Vergleich der Knochenbreite zwischen FG- und Norm-Gruppe.

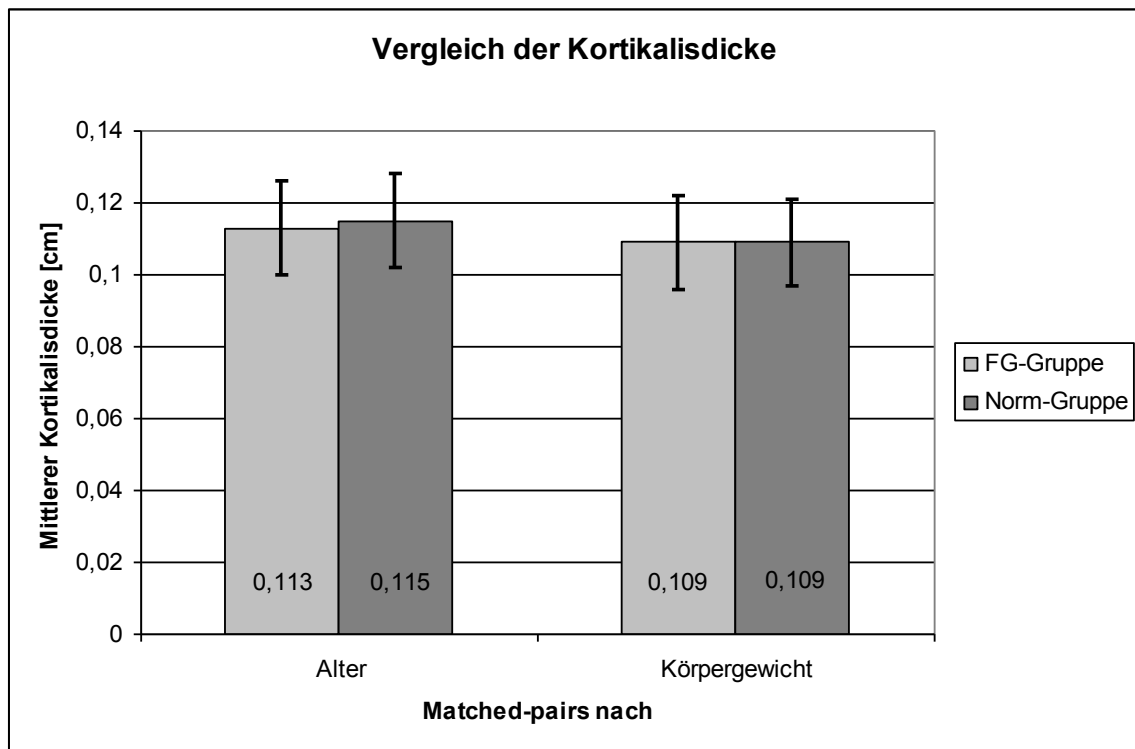


Abb. 25 Vergleich der Kortikalisdicke zwischen FG- und Norm-Gruppe

In den Paarbildungen nach Körperlänge und Body-Maß-Index waren keine signifikanten Unterschiede ersichtlich.

3.5.3 Vergleich der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom mit der Norm-Gruppe

Zur weiteren Differenzierung wurde die Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom ebenfalls mit dem Normkollektiv verglichen.

Hier zeigten sich vor allem signifikante Unterschiede im Vergleich von Patienten mit gleichen Body-Maß-Index und gleichem Knochenalter.

3.5.3.1 Matched-pairs nach Body-Maß-Index

Die Knochendichte war in der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom mit $0,347 \pm 0,031 \text{ g/cm}^2$ signifikant niedriger, als in der Norm-Gruppe mit $0,406 \pm 0,035 \text{ g/cm}^2$ ($p = 0,008$) (s. Abb. 26).

Auch die Porosität zeigte einen signifikanten Unterschied. Sie lag in der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom bei $4,6 \pm 1,3$, in der Norm-Gruppe bei $3,1 \pm 0,6$. Es zeigte sich also bei den Kindern mit antenatalem Bartter-Syndrom eine signifikant höhere Porosität gegenüber dem Normkollektiv ($p = 0,033$) (s. Abb. 27).

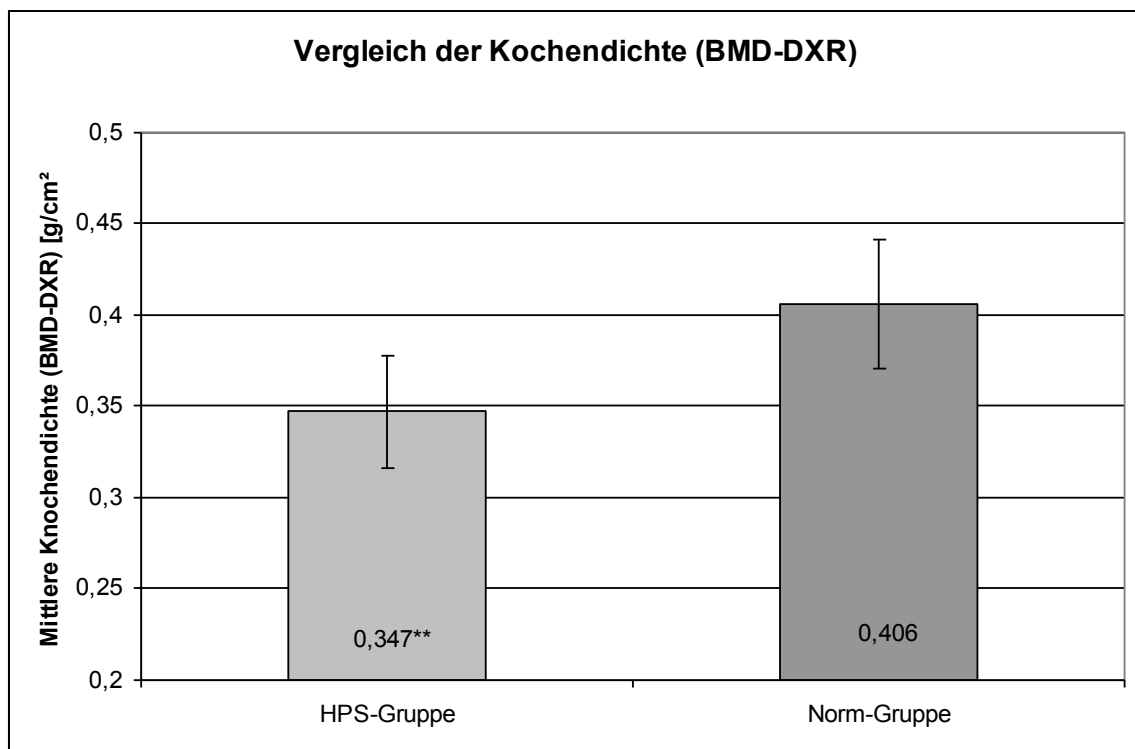


Abb. 26 Vergleich der Knochendichte (BMD-DXR) zwischen der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und der Norm-Gruppe. Matched-pairs nach BMI. (**= $p \leq 0,01$)

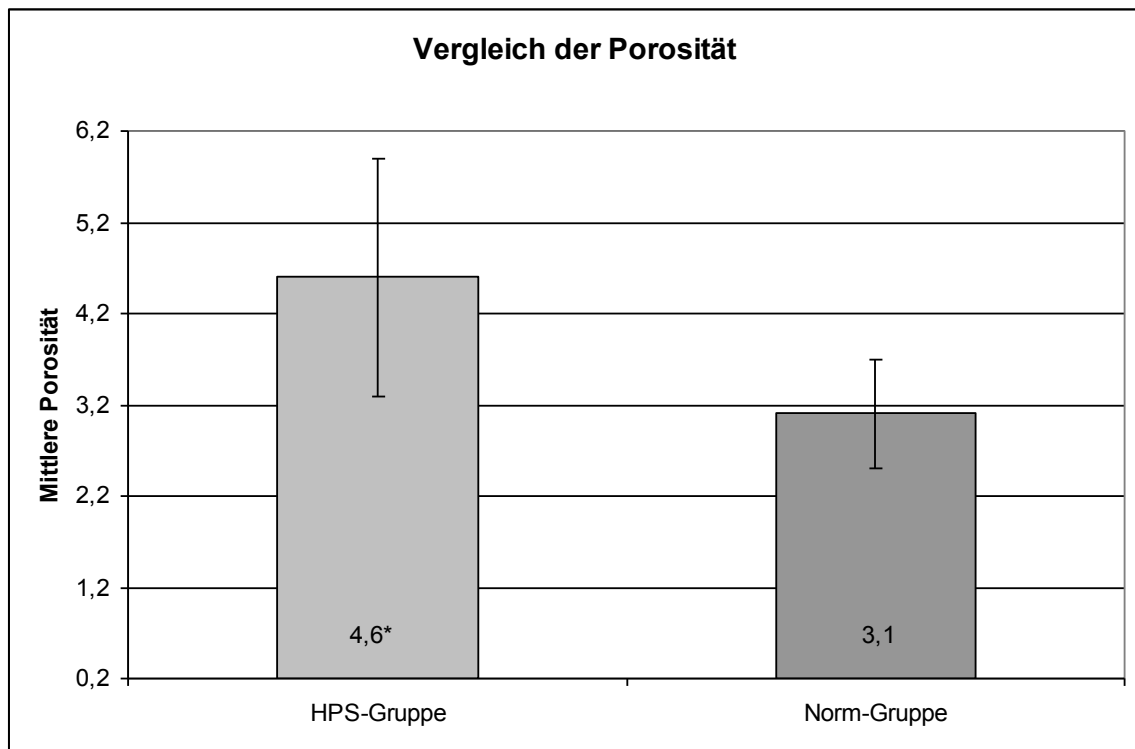


Abb. 27 Vergleich der Porosität zwischen der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und der Normgruppe. Matched-pairs nach BMI. (*= $p \leq 0,05$)

Im Vergleich der Knochengeometrie der beiden Gruppen lässt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied feststellen. Beide Gruppen mit gleichem Body-Maß-Index zeigen im Mittel zwar eine nahezu gleiche Knochenbreite der Metakarpalia (s. Abb. 29) - die Knochenbreite der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom lag hier bei $0,704 \pm 0,035$ cm, die Knochenbreite der Norm-Gruppe bei $0,701 \pm 0,056$ cm-, dennoch lässt sich ein signifikant unterschiedlicher Metakarpalindex erkennen (s. Abb. 28), welcher in der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom bei $0,293 \pm 0,042$ und im Normkollektiv bei $0,353 \pm 0,037$ lag ($p = 0,021$). Dies beruht vor allem auf einer höchst signifikant dünneren Kortikalis der Metakarpalia in der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom mit $0,102 \pm 0,011$ cm. In der Norm-Gruppe lag diese im Mittel bei $0,123 \pm 0,013$. Das Signifikanzniveau lag hier bei $p = 0,008$ (s. Abb. 30).

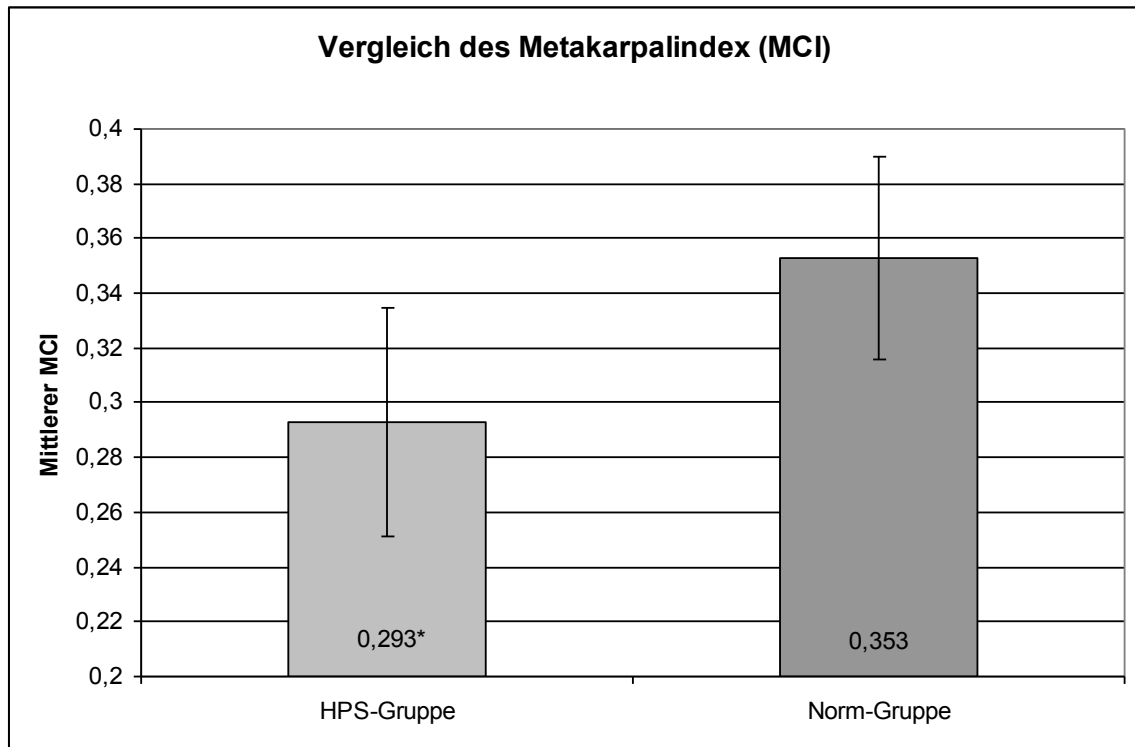


Abb. 28 Vergleich des Metakarpalindex (MCI) zwischen Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und Norm-Gruppe. Matched-pairs nach BMI. (*= $p \leq 0,05$)

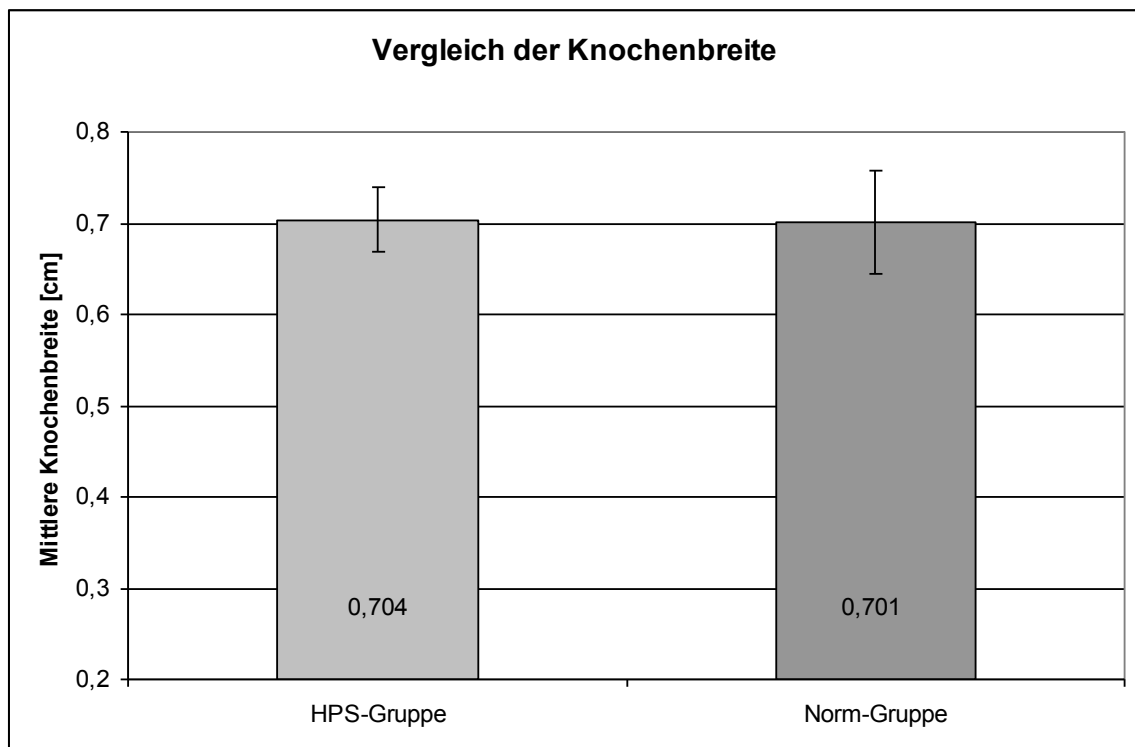


Abb. 29 Vergleich der Knochenbreite zwischen Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und Norm-Gruppe. Matched-pairs nach BMI.

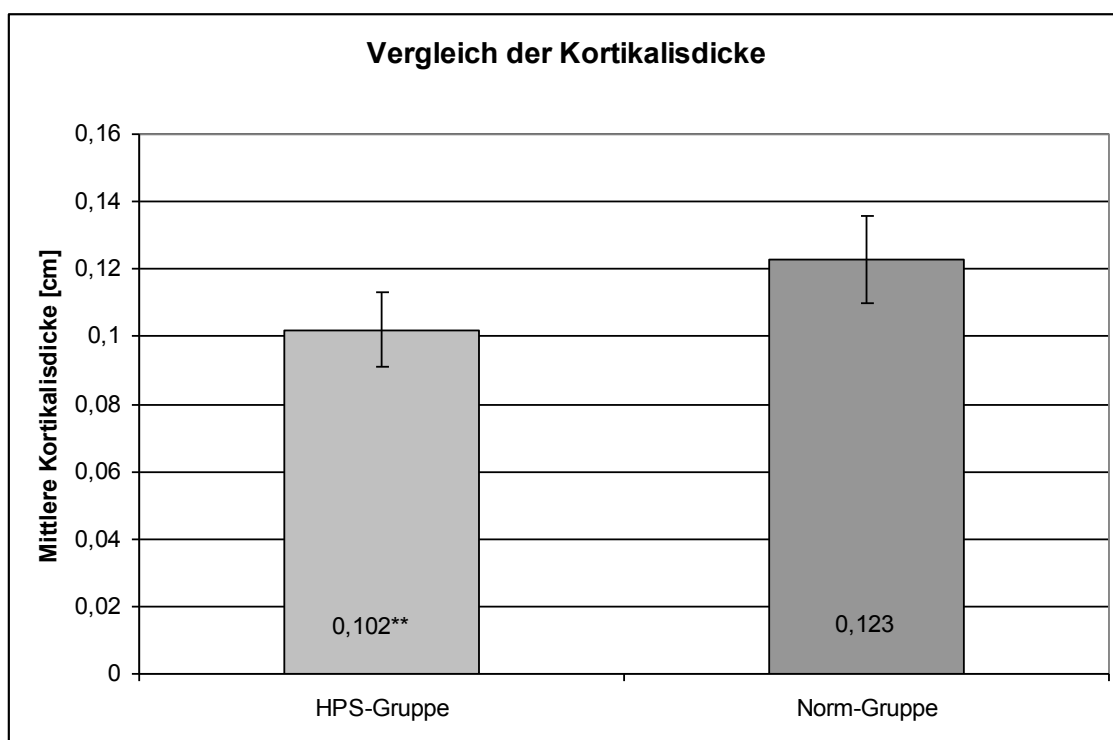


Abb. 30 Vergleich der Kortikalisdicke zwischen Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und Normgruppe. Matched-pairs nach BMI. (**= $p \leq 0,01$)

3.5.3.2 Matched-pairs nach Knochenalter

Wurden Kinder gleichen Knochenalters gegenübergestellt, zeigte sich in der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom im Mittel eine mit $0,361 \pm 0,043 \text{ g/cm}^2$ niedrigere Knochendichte gegenüber der Knochendichte der Norm-Gruppe mit $0,385 \pm 0,037 \text{ g/cm}^2$. Bei einem Signifikanzniveau von $p = 0,091$ konnte aber keine Signifikanz festgestellt werden.

Die Porosität zeigte hier ebenfalls, wie in der Paarbildung nach dem BMI, einen hoch signifikanten Unterschied. Sie lag in der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom mit $4,6 \pm 1,8$ gegenüber dem Normkollektiv mit $3,1 \pm 0,8$ höher ($p = 0,01$).

In der Knochengometrie konnte gleichfalls eine Divergenz bezüglich des Metakarpalindex festgestellt werden. Er lag in der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom mit $0,295 \pm 0,033$ signifikant niedriger als der mittlere MCI in der Norm-Gruppe mit $0,337 \pm 0,029$ ($p = 0,016$). In dieser Gegenüberstellung beruhte der Unterschied auf einer größeren Knochenbreite und dünneren Kortikalisdicke in der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom. So lag die Knochenbreite in dieser Gruppe bei $0,725 \pm 0,046 \text{ cm}$, in der Norm-Gruppe bei $0,689 \pm 0,036 \text{ cm}$ und die Kortikalisdicke bei $0,106 \pm 0,01 \text{ cm}$ in der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und $0,115 \pm 0,014 \text{ cm}$ im Normkollektiv. Ein signifikanter Unterschied war nicht zu erkennen.

3.5.3.3 Matched-pairs nach Alter, Körperlänge und Körpergewicht

Hier waren bis auf signifikante Unterschiede in der Knochenbreite bei der Paarbildung nach Körperlänge und Körpergewicht keine bemerkenswerten Unterschiede festzustellen.

Eine Übersicht gibt Tabelle 3:

Matched-pairs nach	BMD-DXR	Porosität	Metacarpal-Index	Knochenbreite	Kortikalisdicke
Alter	↓	↯	↓	↯	↓
Körperlänge	↯	↯	↓	↯* (p=0,036)	↯
Körpergewicht	↯	↯	↓	↯* (p=0,017)	↯
Body-Maß-Index	↓** (p=0,008)	↯* (p=0,033)	↓* (p=0,021)	↯	↓** (p=0,008)
Knochenalter	↓ (p=0,091)	↯** (p=0,01)	↓* (p=0,016)	↯	↓

Tabelle 3 Vergleich der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom gegenüber der Norm-Gruppe.

↓-Zeichen bedeutet einen niedrigeren, statistisch nicht signifikanten Wert in der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom.

↯-Zeichen bedeutet einen höheren, statistisch nicht signifikanten Wert in der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom

* = p<0,05; ** = p<0,01

4 Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Studie diskutiert und im Zusammenhang mit der vorliegenden Fachliteratur betrachtet. Außerdem sollen Stärken und Schwächen des Studienaufbaus kritisch erörtert und daraus Schlussfolgerungen für künftige Studienplanungen gezogen werden.

4.1 Patienten und Methoden

4.1.1 Patientengruppen

Bei der Interpretation der vorliegenden Studie muss die Heterogenität der Patienten der untersuchten Gruppen untereinander sowie gegenüber den anderen Studien zugrundeliegenden Gruppenstrukturen berücksichtigt werden. Denn obwohl durch Bildung von Matched-pairs vergleichbare Kollektive angestrebt werden, unterscheiden sich die Patienten doch in einer Vielzahl unterschiedlicher Einflussfaktoren zu den Kontrollpersonen. Die Bildung von bis auf das zu untersuchende Merkmal identischen Paaren ist nur schwer möglich.

Ein weiteres Problem von Nachuntersuchungen stellt die oft nur geringe Stichprobengröße dar. Da es sich bei dieser Studie um eine unizentrische Nachuntersuchung handelt und das antenatale Bartter-Syndrom eine geringe Inzidenz aufweist, ist es schwierig, eine ausreichend große Untersuchungsstichprobe zusammenzustellen, welche den Fehler 2. Art reduziert und die zur Aufdeckung von schwächeren Gruppenunterschieden notwendige statistische Kraft hat.

4.1.2 Methodik

Die Standardverfahren zur Osteodensitometrie im Erwachsenenalter sind die 2-Spektren-Röntgen-Absorptiometrie („dual energy X-ray absorptiometry“, DXA) und die quantitative Computertomographie (QCT) (Barnett, Nordin 1960; Schönau et al. 2004). Für das Kindesalter relativiert sich jedoch die Bedeutung.

4.1.2.1 2-Spektren-Röntgen-Absorptiometrie (DXA)

In der DXA wird die Knochenmineraldichte, gemessen als Absorption der Röntgenstrahlen im untersuchten Knochen, im Verhältnis zur untersuchten Fläche ermittelt (BMD in g/cm^2). Eine direkte Bestimmung der volumetrischen Knochendichte ist nicht möglich. Die gemessene Knochendichte in der DXA hängt nicht nur von der Mineraldichte, sondern auch von der geometrischen Konfiguration ab. Dies führt zu einer numerisch höheren Knochendichte bei Personen mit großen im Gegensatz zu Personen mit kleinen Knochen (Carter et al. 1992; Lochmuller et al. 2000). Während dies bei Erwachsenen mit konstanter Körpergröße und –gewicht zu vernachlässigen ist, stellt das Größenwachstum für Messungen bei Kindern eine nicht zu unterschätzende Störgröße dar. So ist der Anstieg der BMD am wachsenden Knochen möglicherweise nicht Ausdruck einer Zunahme an Knochendichte, sondern auf die Zunahme der Knochengröße zurückzuführen (Bachrach 2000; Falcini et al. 2000). Eine Studie von Glastre et al. zeigt, dass insbesondere bei Kleinwüchsigen die Ergebnisse der Knochendichtemessung mit der DXA zu hinterfragen sind (Glastre et al. 1990). Auch eine Studie von Klaus et al. konnte bei nierentransplantierten Kindern entgegen vorherigen Studien keine Verminderung der Knochendichte feststellen, nachdem die Knochendichte in Relation zur Körpergröße und –gewicht und nicht zum Alter gestellt wurde (Klaus et al. 1998). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine Differenz von 2 cm an umgebendem Fettgewebe zu einer Abweichung in der DXA-Messung von 10% führen kann (Hangartner, Johnston 1990; Bolotin, Sievanen 2001; Tothill et al. 1997).

Darüber hinaus wird der Stellenwert der Methode bei der Untersuchung von Kindern durch Bewegungsartefakte limitiert, die zu einer Erhöhung der BMD um 4% führen können (Koo et al. 1995).

Schließlich können Veränderungen des trabekulären und kortikalen Segments nicht näher aufgeschlüsselt werden, denn beide Kompartimente gehen in einen Gesamtwert ein (Schönau 1998b).

Einige Autoren empfehlen, die DXA nicht im Kindesalter zur Knochendichtebestimmung zu nutzen (Chauhan et al. 2003; Nelson, Koo 1999; Rauch, Schönau 2001).

Die International Society for Clinical Densitometry (ISCD) bevorzugt die DXA in ihrem Positionspapier zur Knochendichtemessung bei Kindern. Sie hebt allerdings hervor, dass die Knochendichtemessung per DXA nur ein Teilaspekt zur Knochenbeurteilung darstellt. Therapeutische Konsequenzen sollten nicht aus einer einzelnen DXA-Messung folgen. Wenn technisch möglich sollte immer neben der Bestimmung des Knochenmineralgehalts (BMC) der Wirbelsäule, eine Bestimmung der sog. total body less head BMC (TBLH) und der areal BMD erfolgen, da diese Lokalisationen akkurate Messungen ermöglichen und eine hohe Reproduzierbarkeit besteht. Knochendichtemessungen des Beckens führen aufgrund einer starken Variabilität in der Skelettentwicklung und einer erschwerten reproduzierbaren Festlegung der ROI zu keinen verlässlichen Werten. Bei Kindern mit Wachstumsretardierung muss eine Größenanpassung erfolgen oder Referenzwerte mit alters-, geschlechts- und größenspezifischen Z-Scores herangezogen werden (ISCD Official Positions 2007).

Für die DXA liegen bereits Normwerte für Kinder in allen Altersstufen vor. Der Großteil der publizierten Daten zeigt einen kontinuierlichen Anstieg der Knochendichte mit zunehmendem Alter und Körpergewicht, wobei der stärkste Anstieg während der Pubertät beobachtet wird (Glastre et al. 1990; Bonjour et al. 1991; Lu et al. 1994; Koo, Hockman 2000). Einige Studien bestätigen diese Zunahme der Knochendichte in Korrelation zum Alter nach Anwendung mathematischer Modelle, die die Größenänderung des wachsenden Skeletts berücksichtigen, jedoch nicht (Kroger et al. 1992; Lu et al. 1996). Die in vivo Präzision der Knochendichte wird für DXA-Messungen bei Neugeborenen mit einem Variationskoeffizienten zwischen 1,1% und 2,9% angegeben (Brailon et al. 1992; Koo, Hockman 2000; Venkataraman, Ahluwalia 1992). Die Strahlenexposition liegt bei Neugeborenen im Bereich von 1 bis 3 μSv für die Körperdosis (Avila-Diaz et al. 2001; Njeh et al. 1997b; Koo, Hockman 2000).

4.1.2.2 Quantitative Computertomographie (QCT)

Die QCT ist eine dreidimensionale osteodensitometrische Messmethode in der die Absorption der Röntgenstrahlung aus mehreren Projektionen gemessen werden kann. Dadurch besteht die Möglichkeit die volumetrische Knochendichte in g/cm^3 zu bestimmen, welcher der physikalischen Definition einer Dichte nach Archimedes (500 a.D.) entspricht. Des Weiteren ist eine getrennte Beurteilung der trabekulären und kortikalen Knochenkompartimente möglich (Leonard et al. 2004). In der QCT wird die Knochendichte durch den Vergleich mit der Strahlenabsorption eines Phantomkörpers ermittelt.

Da die Bestimmung der Knochendichte auf der Auswertung von dreidimensionalen Bildern beruht, werden im Gegensatz zur DXA die Messwerte nur gering von der Körpergröße und dem Weichteilgewebe beeinflusst. Die quantitative Computertomographie ist eine Methode mit sehr hoher Präzision (Brailon 2002). Entscheidend für die Präzision der Technik ist allerdings der Fettgehalt des Knochenmarks (Gluer, Genant 1989; Genant et al. 1996b), der bei Kindern viel niedriger ist als bei Erwachsenen, so dass die Messungen bei Kindern einen höheren Grad an Präzision aufweisen (Gilsanz 1998). Mittels peripherer QCT (pQCT) werden auch Messungen am peripheren Skelett ermöglicht, die überwiegend am distalen Radius durchgeführt werden (Guglielmi et al. 1997).

Als limitierende Faktoren bei Kindern sind neben den hohen Anschaffungskosten und Unterhalt der Geräte, die geringe Verfügbarkeit und die Strahlenbelastung zu sehen (Njeh et al. 1999). Für Messungen an Kindern ergeben sich relativ hohe effektive Körperdosen von 70 bis 400 μSv für eine QCT, während die Strahlenexposition bei einer peripheren QCT mit Dosen von weniger als 2 μSv sehr viel geringer ist und etwa der Belastung durch einen Aufenthalt von sieben Stunden im Freien entspricht (Schönau 1998a). Bei kleineren Kindern könnte die Qualität der Methode durch den sog. „partial volume effect“ eingeschränkt werden. Die BMD wird aus vielen Bildpunkten (Pixels) berechnet, die eine bestimmte Kantenlänge besitzen. Bei dünnen Knochen haben die nur partiell gefüllten Bildpunkte an den Knochenkanten einen viel höheren Einfluss auf die gemessene Knochendichte. Es entstehen falsch niedrige Werte der BMD. Bei einer Kortikalisbreite von weniger als 2 mm

kann der „partial volume effect“ einen relevanten Fehler verursachen (Hangartner, Gilsanz 1996). Des weiteren haben Kinder unter 10 Jahren oft Schwierigkeiten, den Arm lange genug (3 Minuten) vollkommen still zu halten. Für Kinder liegen bisher nur wenige Daten zur Bestimmung der Knochendichte mittels QCT oder pQCT vor, wobei Referenzkurven für die pQCT im Kindes- und Jugendalter vorhanden sind. Entsprechend der Bestimmung der Knochendichte mittels DXA findet sich auch mit der QCT ein altersabhängiger Anstieg der Messwerte (Gilsanz et al. 1991). Neu et al. beschreiben in einer relativ großen Studie an 371 gesunden Kindern und Erwachsenen im Alter zwischen 6 und 23 Jahren, dass die BMD zwischen 6 und 15 Jahren konstant blieb und erst danach bei Mädchen um 30% und bei Jungen um 46% anstieg (Neu et al. 2001). Im Gegensatz dazu fanden Schönau et al. und Fujita et al. einen altersabhängigen Anstieg der Gesamt-BMD, während die BMD der Spongiosa und Kortikalis jedoch jeweils konstant blieb (Schönau 1998a; Fujita et al. 1999). Diese scheinbar widersprüchlichen Ergebnisse lassen sich dadurch erklären, dass der Anteil des kortikalen Knochens während des Wachstums überproportional zunimmt, und damit einen Anstieg der Gesamt-BMD verursacht (Jee, Frost 1992).

4.1.2.3 Quantitativer Ultraschall (QUS)

Als Messverfahren ohne ionisierende Strahlung stellt der quantitative Ultraschall eine Alternative dar. Es werden zwei Messtechniken unterschieden. In der Ultraschalltransmissionsgeschwindigkeitsmessung (UTG) wird die von der Ultraschallwelle durchlaufene Strecke durch die Laufzeit dividiert (m/s).

Die Breitband-Ultraschall-Abschwächung (BUA) wird von der Streuung und Absorption im Medium bestimmt. Dabei überwiegt im trabekulären Knochen die Streuung und im kortikalen Knochen die Absorption (Njeh et al. 1997a). Die BUA ist definiert als die frequenzabhängige Steigung der Abschwächung der Ultraschallwelle. Ihre Einheit ist Dezibel pro Megahertz (dB/MHz). Neben der Knochendichte wird die BUA auch von der Mikroarchitektur des Knochens beeinflusst (Gluer et al. 1993).

Die Messungen mittels UTG und BUA werden typischerweise am Kalkaneus durchgeführt, es sind aber auch Geräte zur Untersuchung der Patella, Tibia und Phalangen im Einsatz.

Nachteile des quantitativen Ultraschalls sind die fehlende Standardisierung der verwendeten Technik, inadäquate Qualitätssicherungsmaßnahmen mit mangelnder Reproduzierbarkeit (Mohr et al. 2004; Nayak et al. 2006). Mögliche Fehlerquellen sind Luftblasen im Medium und an den Grenzflächen, Temperaturschwankungen (Evans et al. 1995; Iki et al. 1999) sowie Durchmesser und Zusammensetzung des Weichteilgewebes und Knochenmarks. So bewirkt eine Zunahme des Weichteilmantels einen linearen Abfall der UTG, während die BUA weitgehend unbeeinflusst bleibt (Kotzki et al. 1994; Genant et al. 1996). Außerdem können schon kleine Veränderungen der Position des Probanden zu relativ großen Messwertschwankungen führen. Dies ist insbesondere bei Kindern als großes Problem anzusehen. So zeigten Untersuchungen am Kalkaneus eine Differenz der Messergebnisse um bis zu 10% für die BUA bei Rotation des Fußes, während die UTG mit einem maximalen Reproduzierbarkeitsfehler von 1,2% weniger anfällig ist (Zagzebski et al. 1991; Evans et al. 1995).

Im Kindesalter zeigt sich, ebenso wie mit den osteodensitometrischen Techniken, ein Anstieg der QUS-Werte mit zunehmendem Alter bis etwa zum 20. Lebensjahr (Lappe et al. 2000; Lequin et al. 2000; Baroncelli et al. 2001). Der Anstieg erfolgt bei den Mädchen früher als bei den Jungen, während nach der Pubertät keine geschlechtsspezifischen Unterschiede der Knochendichte mehr gefunden werden (Halaba, Pluskiewicz 1997; Lappe et al. 2000). Im Gegensatz zur DXA ist die QUS unabhängig von der Größe des untersuchten Knochens (Schönau et al. 1994), was insbesondere bei Verlaufsuntersuchungen am wachsenden Skelett im Kindesalter große Bedeutung haben könnte.

4.1.2.4 Digitale Radiogrammetrie (DXR)

Die Bewertung der Knochenmineraldichte erfolgte historisch erstmals anhand von konventionellen Röntgenaufnahmen. Barnett und Nordin etablierten 1960 die Radiographie zur Beurteilung der Knochendichte (Barnett, Nordin 1960). Die

Methode beruht auf Veränderungen in der Knochengeometrie der Metakarpalia der nicht dominanten Hand. Aus den gemessenen Daten wurden verschiedene Indizes berechnet, wie u.a. der Metakarpalindex, der Barnett und Nordin-Index (Anteil der Kortikalisdicke) und der Garn-Index (Fläche der Kortikalis) (Garn et al. 1971). Die Vorteile der konventionellen Radiographie liegen in den geringen Kosten und der hohen Verfügbarkeit. Von Nachteil ist die hohe Ungenauigkeit. Dies beruht auf der Schwierigkeit die endostealen Grenzen zu bestimmen und stark untersucherabhängigen Messungen (Adams et al. 1969; Chan et al. 1998; Aguado et al. 1997).

Durch computergestützte Texturanalysen gewinnt die Radiographie als digitale Radiogrammetrie (DXR) zunehmend an Bedeutung (Böttcher et al. 2004; Felsenberg 2001; Reed et al. 2004). Feinere Messungen durch Digitalisierung und die Implementierung von Algorithmen zur automatischen untersucherunabhängigen Bildanalyse führen zu einer hohen Präzision. Es werden Variationskoeffizienten zwischen 0,59% und 0,69% beschrieben (van Rijn et al. 2004; Black et al. 2001; Rosholm et al. 2001). Die vorliegende Untersuchung zeigte einen Variationskoeffizienten von 0,45%. Böttcher et al. zeigte in einer Arbeit eine hohe Reproduzierbarkeit innerhalb von Messungen eines Röntgenbilds (0,09%) und innerhalb von Messungen eines Patienten (0,31%) (Böttcher et al. 2006).

In der digitalen Radiogrammetrie wird als Annäherung für die Knochendichte das kortikale Volumen pro Fläche berechnet. Es handelt sich also ähnlich der DXA nicht um eine echte Knochendichte wie in der QCT, sondern um ein Maß für die Knochenmasse, das unter Volumenapproximation in ein Dichtemaß umgerechnet wird (Mentzel et al. 2007).

Der Vorteil der Anwendung der DXR im Kindesalter liegt darin, dass bei vielen chronischen Krankheitsbildern (z.B. zystische Fibrose, Asthma bronchiale), bei onkologischen Erkrankungen, Syndromen (z.B. Marfan- oder Turner-Syndrom) und Wachstumsstörungen Röntgenaufnahmen der linken Hand zur Bestimmung des Knochenalters angefertigt werden (Ontell et al. 1996). Es ist keine weitere Strahlenbelastung zur Bestimmung der Knochendichte nötig. Die

Qualität von Röntgenbildern variiert allerdings teilweise stark. Infolge des retrospektiven Charakters dieser Studie war eine Ermittlung der Bildaufnahmeparameter nicht möglich. Im Rahmen von technischen Phantomstudien konnte jedoch kein signifikanter Einfluss der meisten technischen Parameter (Stromstärke, Film-Objekt-Abstand, Film-Fokus-Abstand, Filmsensitivität) dokumentiert werden, lediglich die Variation der Stromspannung und in geringem Umfang das Fabrikat der verwendeten Filme zeigte einen reproduzierbaren Einfluss auf die Messergebnisse (Bottcher et al. 2005).

Normwerte im Kindesalter liegen neuerdings vor (Mentzel et al. 2007; Malich et al. 2003; van Rijn et al. 2004). Die DXR zeigt zum Goldstandard der Osteodensitometrie im Erwachsenenalter eine hochsignifikante Korrelation von $r=0,90$ zwischen der peripheren DXA am Unterarm und der DXR (Black et al. 2001). Rosholm et al. zeigte in einer Studie unterschiedliche Korrelationen zwischen der DXR-BMD und der DXA-BMD an verschiedenen Lokalisationen (Rosholm et al. 2001). Dies beruht vor allem aufgrund der unterschiedlichen Verteilungsmuster von Kompakta zu Spongiosa. Die Knochenstruktur der Metakarpalia ist ähnlich der am distalen Handgelenk. Hier konnte eine Korrelation $r=0,86$ kalkuliert werden. Die Korrelationen zwischen der DXR-BMD und der DXA-BMD des Femurhalses ($r=0,73$) und der LWS ($r=0,62$) fielen geringer aus.

Ein weiterer Vorteil der DXR besteht darin, dass anders als in der QUS der Durchmesser und die Zusammensetzung des Weichteilmantels keinen Einfluss auf die Ermittlung der Knochendichte haben (Bottcher et al. 2005).

Als Nachteil wird in mehreren Untersuchungen beschrieben, dass die kommerzielle Software die Metakarpalia erst ab einem Knochenalter von 6 Jahren adäquat analysieren kann (Mentzel et al. 2007; Malich et al. 2004; van Rijn et al. 2004). Als Grund hierfür wird eine mangelnde Erkennbarkeit der Knochenstrukturen durch das Pronosco-X-posure-System genannt, die Metakarpalia können nicht ausreichend abgegrenzt werden, die scharfe Trennung zwischen Innenkortikalis und Markraum ist nicht möglich. Auch in dieser Untersuchung mit einem mittleren Knochenalter von 5,6 Jahren in der

Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom, 5,5 Jahren in der FG-Gruppe und 7,0 Jahren in der Norm-Gruppe trat dieses Problem auf. In der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom konnten 6 Röntgenbilder (40%), in der Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen 17 Röntgenbilder (34%) nicht analysiert werden. Erst durch eine Modifikation der Software konnten in der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und der FG-Gruppe alle Handröntgenbilder analysiert werden.

Eine weitere Limitierung der Methode besteht darin, dass die DXR-BMD nur am peripheren Skelett bestimmt werden kann. Frakturrelevante zentrale Bereiche können nicht untersucht werden. Des Weiteren wird eine BMD nur für den kortikalen Knochen ermittelt. Trabekuläre Knochen reagieren frühzeitiger auf Veränderungen des Knochenstoffwechsels als der kortikale Knochen. Jedoch zeigen Studien, dass Veränderungen im kortikalen Knochen wohlmöglich bei chronischen Erkrankungen eine Rolle spielen. Reusz et al. zeigten in einer Studie über die Knochendichte nach Nierentransplantationen eine Verringerung dieser am kortikalen Knochen, bei normaler Knochendichte im trabekulierten Knochen (Reusz et al. 2000). Verschiedene Hormone, z.B. das Parathormon haben ebenfalls Einfluss auf den kortikalen Knochen (Fox et al. 2007), sodass diese Technik bei bestimmten Krankheitsbildern Vorteile haben könnte.

Die DXR-Technologie ist für das Kindesalter eine adäquate Methode zur Abschätzung der Knochendichte. Normwerte im Kindesalter liegen vor, allerdings bedarf es einer entsprechenden Modifikation der kommerziellen Software um auch jüngere Kinder untersuchen zu können. Weitere Studien zum Einsatz der DXR sind erforderlich, um die Eignung dieser Methode für das Kindesalter zu untersuchen.

4.1.3 Wahl des statistischen Verfahrens

In der vorliegenden Studie wurden 3 Patientengruppen eingeschlossen. Beim Vergleich von mehr als 2 Gruppen sollte zum Mittelwertvergleich eine Varianzanalyse (ANOVA) verwendet werden. Als Voraussetzung zur Anwendung einer ANOVA muss eine Normalverteilung und Varianzhomogenität vorliegen. Dies wurde in unseren Gruppen bei Kindern zwischen 4 und 7 Jahren

mittels Kolmogorov-Smirnov- und Levene-Test nachgewiesen. In dieser Studie war die Anwendung einer Varianzanalyse jedoch nicht sinnvoll, da die zu untersuchenden Gruppen direkt mit Gesunden verglichen werden sollten. Es bestand somit nur ein Mittelwertvergleich zwischen zwei Gruppen. Aufgrund der niedrigen Prävalenz des antenatalen Bartter-Syndroms bestanden ungleich große Stichproben. Durch eine nötige Aufteilung in weitere Subgruppen hätte die Annahme der Normalverteilung nicht mehr gänzlich aufrechterhalten werden können. Dies hätte bei Anwendung des t-Tests zu vermehrten statistischen Fehlern geführt.

Um Fehlentscheidungen möglichst gering zu halten, wurden somit in der vorliegenden Studie zum Vergleich der Knochendichte und der Knochengeometrie die Bildung von matched pairs bzw. statistischen Zwillingen angewandt. Die Analyse erfolgte entsprechend mittels eines nichtparametischen Tests für verbundene Stichproben, dem Wilcoxon-Test.

4.2 Vergleich der anthropometrischen Daten

4.2.1 Unterschiede der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom zur Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen und der Norm-Gruppe

Das antenatale Bartter-Syndrom ist mit einer Wachstumsretardierung assoziiert (Fanconi et al. 1971; Proesmans et al. 1988; Dillon et al. 1979; McCredie et al. 1974; Girardin et al. 1986; Seidel et al. 1995; Deschenes et al. 1993). Langzeitstudien über das Wachstum bei diesen Kindern liegen allerdings nur wenige vor (Proesmans et al. 1988; Seidel et al. 1995). Seidel et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass das Wachstum von Kindern mit antenatalem Bartter-Syndrom dem Wachstum von frühgeborenen Kindern ohne chronische Erkrankungen entspricht. Es kommt zu einem rapiden Aufholwachstum in der frühen Kindheit, welches im Zusammenhang mit dem Beginn der Indomethacintherapie steht, gefolgt von einer langsameren Wachstumsverlaufs bis schließlich die Größe von reifgeborenen Kindern erreicht wird (Seidel et al. 1995).

Im Vergleich zu den ehemaligen Frühgeborenen zeigt sich in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied in der Körpergröße im untersuchten Altersbereich, was dem Ergebnis der Studie von Seidel et al. entspricht. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse ist jedoch nicht möglich, da das Studienkollektiv in der o.g. Studie im Mittel älter war. Unterschiede des postnatalen Wachstums und der Wachstumsverlaufs waren nicht Gegenstand dieser Untersuchung.

Gegenüber dem in der vorliegenden Untersuchung genutztem Normkollektiv ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Körpergröße. Die Körperlängen-SDS liegt 2,4 SDS unter der Standardabweichung der Norm-Gruppe. Dies stimmt mit Ergebnissen früherer Studien überein (Deschenes et al. 1993; Seidel et al. 1995). Der Unterschied könnte sich jedoch dadurch relativieren, dass die untersuchte Norm-Gruppe im Mittel eine erhöhte Körperlängen-SDS von 1,18 aufweist, also gegenüber der der Berechnung der SDS-Werte zugrunde liegenden Norm-Population ebenfalls zu groß ist. Dieses Ergebnis kann zum einen dahingehend interpretiert werden, dass die verwendeten Wachstumskurven aus dem Jahr 1977 nicht mehr mit denen der Kinder ca. 20 Jahre später übereinstimmen. Zum andern könnten regionale Unterschiede der in der Schweiz entstandenen Perzentilen zu der unserer Population bestehen.

Die Ursache der Wachstumsstörung beim antenatalem Bartter-Syndrom ist komplex und noch nicht gänzlich geklärt. Obwohl erste Studien aus dem Jahr 1969 von Trysgard et al. einen positiven Effekt von Kaliumsubstitution auf das Wachstum vermuten ließen, ist die Rolle des Kaliumverlustes zweifelhaft (Trygstad et al. 1969). Zum einen konnten nach Normalisierung des Kaliumgehalts weiterhin Wachstumsretardierungen beobachtet werden, zum anderen zeigten Patienten mit persistierender Hypokaliämie anhaltende Wachstumsstörungen (Simopoulos 1979). Auch in einer aktuelleren Studie konnte keine Korrelation zwischen Hypokaliämie und Wachstumsretardierung festgestellt werden (Seidel et al. 1995). Weitere Studien zeigten eine Besserung des Wachstums nach Therapie mit Spironolacton (ROYER et al. 1964) und vor allem seit dem Beginn der Indomethacin-Therapie (Mackie et al. 1996).

Die Hauptursache für die Wachstumsretardierung beim antenatalem Bartter-Syndrom scheint in der Frühgeburtlichkeit zu liegen. Bei vielen Patienten dieses Syndroms besteht Sauerstoffmangel und sie müssen postpartal über einen langen Zeitraum beatmet werden. Starke Flüssigkeits- und Elektrolytstörungen liegen vor.

Patienten mit antenatalem Bartter-Syndrom leiden unter persistierender Polydypsie und Polyurie. Wie Studien über andere Erkrankungen mit reduzierter Konzentrationsfähigkeit der Nieren zeigen, könnte dies ebenfalls ein Grund für die Wachstumsstörung sein (Seidel et al. 1993; WEST, SMITH 1956; Uttley et al. 1972). Die in Kapitel 4.4 zu diskutierende Osteopenie könnte ebenfalls eine Rolle im Wachstum der Patienten mit antenatalem Bartter-Syndrom spielen. Bestehende Mangelernährung, welche bei vielen dieser Kinder besteht, könnte die Wachstumsretardierung unterstützen.

4.2.2 Unterschiede zwischen der Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen und der reifgeborenen Kontroll-Gruppe

Das Wachstum von Frühgeborenen wird durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst. Bereits intrauterin kann die Entwicklung des Kindes durch äußere Einwirkungen oder Erkrankungen gestört werden. So mindert bekanntermaßen regelmäßiger Nikotinkonsum der Mutter das Wachstum des Kindes (Clark, Maclaine 1992; Gupton et al. 1995). Erkrankungen die zu einer Entwicklungsstörung führen können sind zum Beispiel die Präeklampsie oder chronische Chorioamnitis (Baud et al. 2000).

Die nicht optimale postnatale Ernährung auf der einen Seite und verschiedene Erkrankungen und Komplikationen während der Neugeborenenperiode auf der anderen Seite führen weiterhin zu einer Beeinflussung des Wachstums. Darunter gehören nosokomiale Infektionen, die bronchopulmonale Dysplasie (BPD), die nekrotisierende Enterokolitis (NEC), die Retinopathie, die intraventrikuläre Blutung (IVH) sowie die periventrikuläre Leukomalazie (Msall et al. 1991; Hack et al. 1994; O'Shea et al. 1997; Piecuch et al. 1997).

Zusammenfassend gilt, dass je mehr Komplikationen Frühgeborene haben und umso gravierender sie sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer Entwicklungsretardierung (Vohr et al. 2000; Hack et al. 2000).

In der vorliegenden Studie zeigten sich bezüglich der anthropometrischen Daten signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen und der reifgeborenen Kontrollgruppe. So waren die Frühgeborenen im Vorschulalter höchst signifikant kleiner und leichter als ihre Kontrollgruppe.

Bei Berechnung der Standardabweichung der Körperlänge und des Gewichts zeigte sich kein deutlicher Unterschied. Die Frühgeborenen-Gruppe ordnete sich um die Referenzpopulation an. Die mittlere Körperlängen-SDS lag bei -0,90, die Körpergewicht-SDS bei -1,10. Allerdings war die in dieser Studie genutzte Kontrollgruppe gegenüber der Referenzpopulation auch deutlich länger und schwerer.

Die Relation des Gewichts zur Körperlänge wurde mittels des BMI untersucht. Dabei lag die mittlere BMI-SDS bei den ehemaligen Frühgeborenen bei -0,75. Die Frühgeborenen waren also mit einem mittleren BMI von 14,64 kg/m² zu leicht für ihre Körperlänge. Für die Kontrollgruppe lag die mittlere BMI-SDS bei 0,91 mit einem mittleren BMI von 18,02 kg/m². Dadurch wurde deutlich, dass die Frühgeborenen einen höchst signifikant geringen Körperfettanteil als die Kontrollkinder im Vorschulalter hatten.

Die in dieser Studie festgestellten Unterschiede konnten so auch in vielen anderen Untersuchungen bestätigt werden. Hack et. al untersuchte beispielsweise das Wachstum von ehemaligen Frühgeborenen im Alter von acht Jahren und konnte ebenfalls einen signifikanten Unterschied in der Körpergröße und –gewicht feststellen. Die Patienten waren kleiner und leichter als eine Kontrollgruppe (Hack et al. 2003).

Eine australische Forschungsgruppe um Kitchen untersuchte die Wahrscheinlichkeit von Aufholwachstum von Frühgeborenen unter 1500g. Im Vergleich zu Reifgeborenen zeigte sich auch hier, dass im Alter von zwei, fünf und acht Jahren Körperlänge und –gewicht der ehemaligen Frühgeborenen wesentlich häufiger unter der 10. Perzentile lagen (Länge der Frühgeborenen

unter der 10. Perzentile a] im Alter von 2 Jahren: 34%, b] im Alter von 5 Jahren: 59%, c] im Alter von 8 Jahren: 41%) (Kitchen et al. 1992).

Dem gegenüber stehen Studien, die im Vorschulalter keine signifikanten Unterschiede zwischen Frühgeborenen und Reifgeborenen feststellen konnten (Ross et al. 1990; Hirata, Bosque 1998).

4.3 Vergleich des Knochenalters

Das Knochenalter ist ein Maß für die Entwicklung des Heranwachsenden. Das Knochenalter deckt sich normalerweise mit dem chronologischen Alter. In dieser Studie zeigte sich sowohl in der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom, als auch in der Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen eine deutliche Verzögerung des Knochenalters zum chronologischen Alter und gibt somit Hinweise für eine Entwicklungsverzögerung.

Die Norm-Gruppe zeigte eher eine Beschleunigung des Knochenalters.

Untersuchungen in denen unter anderem das Knochenalter von Kindern mit antenatalem Bartter-Syndrom und von Frühgeborenen untersucht wurde, zeigten differente Ergebnisse.

Seidel et. al konnten in ihrer Studie über das präpubertale Wachstum von Kindern mit antenatalem Bartter-Syndrom keine wesentliche Differenz zwischen dem Knochen- und chronologischem Alter feststellen (Seidel et al. 1995).

Bei ehemaligen Frühgeborenen zeigte Doyle et. al im Alter von 8 Jahren ebenfalls eine Verzögerung von im Mittel 14,9 Monaten (Doyle et al. 1993). Dies entspricht in etwa den Ergebnissen der eigenen Untersuchung im Alter von 6 Jahren. Andere Studien über ehemalige Frühgeborene im pubertären Alter zwischen 11 und 17 Jahren zeigten zum Untersuchungszeitpunkt ein fortgeschrittenes Knochenalter.

Wie die Reifung des Knochenalters bei den hier untersuchten Kindern voranschreitet bleibt offen (Takeuchi et al. 2001; Peralta-Carcelen et al. 2000).

4.4 Korrelation und Vergleich der Knochendichte, Knochenporosität zwischen den Gruppen

4.4.1 Korrelation und Vergleich der Knochendichte

Die Interpretation von Knochendichtemessungen und Bestimmungen der Knochengeometrie bei Kindern ist komplex. Veränderungen durch die kindliche Entwicklung und das Wachstum müssen bedacht und die Ergebnisse dementsprechend korrigiert werden. Zusätzlich sind Kinder mit chronischen Nierenerkrankungen häufig wachstumsretardiert (Feber et al. 2000). Demzufolge wurden in dieser Studie die „matched pairs“ vorrangig nach dem Knochenalter gebildet, um Fehlern durch anthropometrische Einwirkungen entgegenzuwirken.

Es zeigte sich ebenfalls neben signifikanten Korrelationen der Knochendichte zur Körpergröße, Körpergewicht und chronologischem Alter vor allem eine signifikante Korrelation zum Knochenalter. Dies entspricht einer Arbeit von Mentzel et al. über die Knochendichte von Kindern nach Nierentransplantation gemessen durch DXR (Mentzel et al. 2005).

Osteopenie ist ein bekanntes Merkmal des antenatalen Bartter-Syndroms (Shoemaker et al. 1993; Proesmans 1997; Seidel et al. 1995). Bisher gibt es nur wenige Studien, in denen die Osteopenie durch Bestimmung der Knochendichte näher untersucht wurde. In dieser Arbeit zeigte sich bei Kindern mit antenatalem Bartter-Syndrom gegenüber nach verschiedenen Merkmalen gematchten ehemaligen Frühgeborenen und dem termingerecht geborenen Normkollektiv eine signifikant verminderte Knochendichte. Dies stimmt mit einer Studie von Shoemaker et al. aus dem Jahre 1993 überein, bei der die Knochendichte bei drei Patienten mit antenatalem Bartter-Syndrom im Alter von 4-7 Jahren vermindert war (Shoemaker et al. 1993). Rodriguez-Soriano et al. untersuchten im Jahre 2005 die Knochendichte von Kindern und deren Eltern mit neonatalem und klassischem Bartter-Syndrom, wobei lediglich zwei der 10 Patienten großen Untersuchungsgruppe zum antenatalem Bartter-Syndrom gerechnet werden können. Beim ersten Patienten mit antenatalem Bartter-

Syndrom zeigte sich eine verminderte, beim Zweiten eine normale Knochendichte. Bei Patienten mit klassischem Bartter-Syndrom konnte kein Unterschied der Knochendichte zur Norm festgestellt werden (Rodriguez-Soriano et al. 2005). Diese Patientengruppe weist auch keine Hyperkalziurie auf. Bei beiden genannten Studien wurden im Gegensatz zu unserer Studie zur Knochendichtebestimmung die 2-Spektren-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) genutzt. Als Kontrollgruppen wurden Kinder gleichen Alters, ohne Berücksichtigung der Frühgeburtlichkeit, der Körperlänge bzw. der Knochengröße gewählt.

4.4.1.1 Pathogenese der Knochendichteminderung

Die genaue Pathogenese der verminderten Knochendichte beim antenatalem Bartter-Syndrom ist ungewiss. Viele Faktoren können den Knochenstoffwechsel beeinflussen. Inwieweit diese auf die Knochendichte von Patienten mit antenatalem Bartter-Syndrom Einfluss haben könnten, wird im Folgenden diskutiert:

Kalziumhaushalt:

Beim antenatalem Bartter-Syndrom zeigt sich eine vermehrte Kalziumausscheidung (Shoemaker et al. 1993; Proesmans 1997). Auch bei der in dieser Studie untersuchten Gruppe konnte eine Hyperkalziurie festgestellt werden.

Bei Kindern und Erwachsenen mit idiopathischer Hyperkalziurie ist eine verminderte Knochendichte beschrieben (Schwaderer et al. 2008b; Penido et al. 2006; Freundlich et al. 2002). Jones et al. untersuchten in ihrer Studie die Hyperkalziurie und Knochendichte von ehemaligen Frühgeborenen im Alter zwischen 7-8 Jahren. Es zeigte sich, dass ehemalige Frühgeborene mit Hyperkalziurie kleiner waren und eine signifikant niedrigere Knochendichte gegenüber gleichaltrigen ehemaligen Frühgeborenen ohne Hyperkalziurie aufwiesen (Jones et al. 2001). Dies stimmt mit anderen Studien über Hyperkalziurie und Knochendichte überein (Schwaderer et al. 2008a; Zerwekh 2008; Garcia-Nieto et al. 1997). Eine positive Korrelation der Höhe der Hyperkalziurie zur Stärke des Knochensubstanzverlustes (Weisinger et al. 1996; Vezzoli et al. 2003; Barkin et al. 1985), sowie zur Höhe der

Knochenstoffwechselmarker (Bataille et al. 1991; Giannini et al. 1998) zeigte sich in mehreren Studien.

Die Hyperkalziurie könnte also eine maßgebliche Rolle in der Knochendemineralisation beim antenatalem Bartter-Syndrom spielen. Ob die Hyperkalziurie Ursache oder Folge der verminderten Knochendichte ist, kann nicht geklärt werden. Dieses Dilemma besteht, neben der Klärung der Osteopenie bei der idiopathischen Hyperkalziurie, auch beim antenatalem Bartter-Syndrom (Weisinger 1999).

Viele Mechanismen beeinflussen den komplexen Zusammenhang zwischen Verlust von Knochensubstanz und Hyperkalziurie. Es handelt sich um eine multifaktorielle Genese aus genetischen, metabolischen und diätetischen Ursachen (Tasca et al. 2009). So könnten erhöht gemessene Zytokine, die die Knochenresorption regulieren, mitverantwortlich für die verminderte Knochendichte sein (Pacifci et al. 1990). Es konnten Monozyten isoliert werden, die eine erhöhte Menge von Interleukin-1(IL-1) produzieren. Interleukin-1 ist ein sehr potenter Stimulator der Knochenresorption. Gowen et al. haben gezeigt, dass die Höhe des IL-1 mit der Knochendemineralisation bei Patienten mit Hyperkalziurie korreliert (Gowen, Mundy 1986). Des weiteren konnte die erhöhte Produktion von weiteren Zytokinen, wie IL-6 und Tumornekrose-Faktor- α nachgewiesen werden, die alle lokale Mediatoren der Knochenresorption darstellen (Manolagas 2000). Eine erhöhte Proteinaufnahme kann ebenso über eine milde metabolische Azidose zu einer Osteopenie und Hyperkalziurie führen (Pietschmann et al. 1992).

Ob Calcitriol in der Pathogenese der Osteopenie bei der idiopathischen Hyperkalziurie eine Rolle spielt ist noch nicht gänzlich geklärt. Ein erhöhter 1,25(OH)₂-Vitamin D-Spiegel konnte bei Patienten mit idiopathischer Hyperkalziurie nachgewiesen und eine Einleitung der Knochenresorption durch dieses Hormon beobachtet werden (Maierhofer et al. 1983). Jedoch zeigen sich die erhöhten Calcitriolspiegel vor allem bei einer Unterform der idiopathischen Hyperkalziurie, die nur selten mit einer Osteopenie vergesellschaftet ist. Bataille et al. vertreten die Meinung, dass ein erhöhter Vitamin D-1,25(OH)₂-Spiegel eher einen protektiven, als einen abbauenden Effekt auf den Knochen hat (Bataille et al. 1991). Beim antenatalem Bartter-Syndrom, bei dem eine

Osteopenie besteht, konnten jedoch ebenfalls relativ erhöhte Calcitriolspiegel nachgewiesen werden (Shoemaker et al. 1993).

Neben den metabolischen Faktoren sind sicherlich die Calciumresorption im Darm, sowie genetische Faktoren ein Teil der Pathogenese. So wurde eine Mutation im NPT2-Gen bei Patienten mit Hyperkalziurie und verminderter Knochendichte entdeckt (Prié et al. 2002).

Basic fibroblast growth factor:

Eine weitere zentrale Rolle im Knochenstoffwechsel beim antenatalem Bartter-Syndrom scheint ein Komplex aus dem „basic fibroblast growth factor“ (b-FGF) und einem natürlich vorkommendem Glycosaminoglycan zu spielen. Dieser Komplex führt zu einer erhöhten Knochenresorption und wurde bei Kindern mit antenatalem Bartter-Syndrom im Serum und Urin nachgewiesen (Shoemaker et al. 1998; Williams et al. 1999).

Die gleichen Autoren haben in einer invitro-Studie gezeigt, dass Angiotensin II die Synthese des b-FGF erhöht und die Kalziumaufnahme verringert. Schurman et al. stellten die Hypothese auf, dass bei Kindern mit antenatalem Bartter-Syndrom ein erhöhtes Angiotensin II die lokale b-FGF-Synthese stimulieren und dies zu einer prostaglandinabhängigen erhöhten Knochenresorption führen könnte (Schurman et al. 2004).

Prostaglandin E₂ und Indomethacintherapie:

Beim antenatalem Bartter-Syndrom besteht ein erhöhter Spiegel von Prostaglandin E₂ (PGE₂). Es liegt also nahe, dass PGE₂ im Zusammenhang zur Knochendemineralisation stehen könnte. Seyberth et al. (Seyberth et al. 1985; Leonhardt et al. 1992) haben spekuliert, dass die erhöhte Knochenresorption wahrscheinlich durch PGE₂ vermittelt wird. Die Rolle des Prostaglandin E₂ im Knochenstoffwechsel ist aber sicherlich noch nicht gänzlich geklärt. Aktuelle Untersuchungen bestätigen, dass Prostaglandin E₁, E₂ und F_{2α} eine Rolle im Knochenstoffwechsel spielen. Sie stimulieren beides, die Knochenresorption und den Knochenaufbau, aber nach aktueller Datenlage insgesamt zugunsten des Knochenaufbaus (Li et al. 2007; Hartke, Lundy 2001; Kawaguchi et al. 1995). Es ist bekannt, dass die Wirkung des PGE₂ durch vier Rezeptoren stimuliert wird, EP1 bis EP4 (Breyer et al. 2001). Welche Rezeptoren die Knochenresorption und welche den Knochenaufbau stimulieren bleibt noch

offen. Studien haben gezeigt, dass die Subtypen EP2 und EP4 eine wichtige Rolle in der Regulation des Knochenstoffwechsels spielen (Hartke, Lundy 2001; Machwate et al. 2001; Raisz, Woodiel 2003). EP1 und EP3 scheinen keinen Einfluss auf Knochen zu haben (Suzawa et al. 2000). Präklinischen Untersuchungen über den Einsatz von Prostaglandin-E₂-Agonisten in der Behandlung von Osteoporose und zur verbesserten Knochenheilung zeigen insgesamt einen anabolischen Effekt (Li et al. 2003; Ke et al. 2006; Yoshida et al. 2002). Dies spiegelt sich auch in einem aktuelleren Reviewartikel von Graham et al. wieder (Graham et al. 2009). In einzelnen Artikeln sind jedoch nach längerer Anwendung von Prostaglandin-E₂-Agonisten katabole Effekte erzielt worden. Li et al. zeigten bei Studien mit EP4-KO-Mäusen nach 12 Monaten eine verringerte Knochendichte, sowie eine zerstörte Trabekularstruktur und eine dünnere Kortikalis (Li et al. 2005). Auch Suzawa et al. konnten in Ihrer Studie über die Rolle der Prostaglandin-E-Rezeptor-Subtypen bei der Knochenresorption einen katabolen Effekt vor allem über die EP4- als über die EP2-Rezeptoren nachweisen (Suzawa et al. 2000). Nüsing et al. haben in Ihrer Studie gezeigt, dass eben dieser EP4-Rezeptor beim antenatalem Bartter-Syndrom eine dominante Rolle spielt (Nüsing et al. 2005).

Die Resultate, eines eher anabolen Effektes des Prostaglandin-E₂ auf den Knochenstoffwechsel, deuten darauf hin, dass Indomethacin als Prostaglandinsynthesehemmer einen negativen Effekt auf die Knochendichte haben könnte. Alle unsere Patienten wurden nach Diagnosestellung mit Indomethacin therapiert und zeigten eine verringerte Knochendichte. Ob jedoch ein Kausalzusammenhang zwischen der Indomethacintherapie und einer verminderten Knochendichte besteht, war nicht Gegenstand dieser Studie. Auch weitere Studien über die Wirkung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) zeigen, dass der Knochenaufbau vermindert, insbesondere die Frakturheilung unter der Therapie mit NSAR verlangsamt ist (Vuolteenaho et al. 2008).

Parathormon:

Parathormon als Induktor der Osteolyse könnte ein weiterer möglicher Grund für die Knochendemineralisation darstellen. Leonhardt et al. fanden bei Patienten ihrer Studie über die Hyperkalziurie beim antenatalem Bartter-

Syndrom erhöhte PTH-Werte unter der Therapie mit Indomethacin (Leonhardt et al. 1992). Auch in dieser Studie konnten erhöhte Parathormonwerte bei den untersuchten Patienten festgestellt werden. Eine statistische Auswertung konnte jedoch aufgrund von Unvollständigkeit nicht durchgeführt werden. Die Aktivierung von Osteoklasten und damit die Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen durch Parathormon ist bekannt und stellt bei chronischen Nierenerkrankungen ein großes Problem dar (Fraser 2009). Die vorliegende und auch weitere Studien (Leonhardt et al. 1992) haben beim antenatalem Bartter-Syndrom erhöhte Parathormonspiegel nachgewiesen. Hyperparathyreodismus führt bekanntermaßen zu einer endostealen Resorption der Kortikalis und einer erhöhten Porosität (Richardson et al. 1986; Parfitt 2003).

Frühgeburtlichkeit:

Die Frühgeburtlichkeit und die sich daraus ergebenden Folgen könnte die Osteopenie beim antenatalem Bartter-Syndrom verstärken. In vielen Studien wurde gezeigt, dass neben der genetischen Komponente weitere äußere Faktoren während der Schwangerschaft, Geburt, postpartal und während der frühen Kindheit große Auswirkungen auf die maximale Knochendichte (peak bone mass) haben können (Cooper et al. 2000; Godfrey et al. 2001).

Während des letzten Trimesters der Schwangerschaft wird der Fetus über die Plazenta mit den für den Knochenaufbau wichtigen Mineralien Kalzium und Phosphat versorgt (Demarini 2005). Dieser Zeitraum bleibt den Frühgeborenen häufig verwehrt. Enteral und parenteral kann der Mangel oft nicht ausgeglichen werden und liegt unter der Versorgung im Uterus (Rigo J. 2006).

Neben den biologischen Faktoren ist eine mechanische Belastung des Knochens und Training der Muskeln wichtig für den Knochenaufbau (Schönau, Frost 2002). Geringere Muskelaktivität resultiert in geringeren Knochenaufbau (Rauch, Schönau 2002). Durch Tritte des Fetus gegen die Uteruswand wird der Knochenaufbau begünstigt (Rigo J. 2006). Frühgeborene sind hypoton. Um Stress und Infektionen zu vermeiden stehen „minimal-Handling“ und damit verbunden geringe spontane Bewegungen im Vordergrund. Die Belastung des Skeletts der Frühgeborenen ist vermindert und trägt zur verminderten Knochendichte postpartal bei. Viele Studien wurden durchgeführt, um die Auswirkung von sportlicher Aktivität bei ehemaligen Frühgeborenen auf die

Knochendichte zu untersuchen. Eine aktuelle Cochrane-Review konnte jedoch keine ausreichende Evidenz für einen verbesserten Knochenaufbau unter sportlicher Aktivität feststellen (Schulzke et al. 2007).

Obwohl Frühgeborene zu Beginn gegenüber gleichaltrigen termingerecht geborenen Kindern zu klein sind, zeigt sich in vielen Studien bis zum Vorschulalter ein Aufholwachstum (Ross et al. 1990; Hartke 2005). Neben der Normalisierung des Wachstums ist bei Frühgeborenen bis zum Vorschulalter auch eine Normalisierung der Knochendichte zu verzeichnen (Kurl et al. 1998; Bowden et al. 1999; Jones et al. 2001). Dies stimmt mit unseren Ergebnissen beim Vergleich der ehemaligen Frühgeborenen mit der Normgruppe überein. Wir konnten keinen signifikanten Unterschied mehr feststellen.

4.4.2 Vergleich der Porosität

Durch die Digitale Radiogrammetrie (DXR) können neben der Knochendichte auch Korrekturparameter wie die Porosität und die Streifung bestimmt werden. Durch diese innovativen Parameter kann die kortikale Mikroarchitektur näher dargestellt werden. Die Porosität beschreibt den nicht von der Kompakta überzogenen kortikalen Anteil des Knochens und ist somit ein Parameter für die Löchrigkeit (Laval-Jeantet et al. 1983; Black et al. 2001). Die Streifigkeit hingegen spiegelt Irregularitäten der inneren kortikalen Oberfläche wieder (Mentzel et al. 2005).

Untersuchungen zur Bereitstellung von Normwerten für deutsche Frauen und Männer haben gezeigt, dass die Porosität mit dem Alter ansteigt. Bei Frauen mit postmenopausalen Frakturen zeigte sich eine signifikant höhere Porosität gegenüber dem Normkollektiv. Bei dieser Untersuchung konnte jedoch kein Unterschied in der Knochendichte festgestellt werden. Es zeigt sich, dass die Porosität im Rahmen von Frakturvorhersagen von Bedeutung sein könnte (Wenzler 2003).

Die Porosität unserer Patienten war sowohl bei den Patienten mit antenatalem Bartter-Syndrom, als auch bei den ehemaligen Frühgeborenen gegenüber dem Normkollektiv signifikant erhöht. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und der Frühgeborenen-Gruppe

zeigte sich jedoch nicht. Inwieweit unsere Patienten häufiger Frakturen haben, konnte im Rahmen dieser retrospektiven Studie nicht evaluiert werden.

4.5 Vergleich der Knochengeometrie zwischen den Gruppen

Jeder Knochen ist nach einem sogenannten Leichtbauprinzip konstruiert und besteht von außen nach innen aus dem Periost (Knochenhaut), der Kompakta bzw. Kortikalis und der Spongiosa (Balkenwerk). Das gesamte Knochengewebe besteht zu 70-80 % aus kortikaler und zu 20-30 % aus spongiöser Matrixstruktur (Bartl 2001; Vogel M und Delling G. 1992).

Nach der Geburt nehmen Knochenbreite und Kortikalisdicke zu, zunächst schneller, dann langsamer. Bei der Kortikalisdicke zeigt sich jedoch im ersten Lebensjahr zunächst ein Abfall. Sie steigt erst wieder zwischen dem 2. und 3. Lebensjahr an (Bonnard 1968). Bernad, Laval-Jeantet und Stettner haben dies als "physiologische Osteoporose" bezeichnet (Bernard, Laval-Jeantet 1962; Stettner E 1931). Es handelt sich aber hierbei nicht um einen Verlust von Knochensubstanz, sondern eher um eine geometrische Umverteilung. Abb. 31 (adaptiert aus einer Arbeit von Rauch und Schönau) zeigt eine Zusammenfassung aus Studien über die Entwicklung des Femurschafts während der ersten 6 Lebensmonate (Rauch, Schönau 2001). Hieraus wird deutlich, dass die Kortikalisdicke mit 6 Lebensmonaten zwar abnimmt, dies jedoch zugunsten einer deutlich größeren Knochenbreite. Nach Anlehnung der Berechnung der Fläche eines Kreisrings ergibt sich durch die Formel $A = (\text{Knochenbreite} - \text{Kortikalisdicke}) \times \text{Kortikalisdicke} \times \pi$ eine Vergrößerung der Kortikalisfläche um 69%.

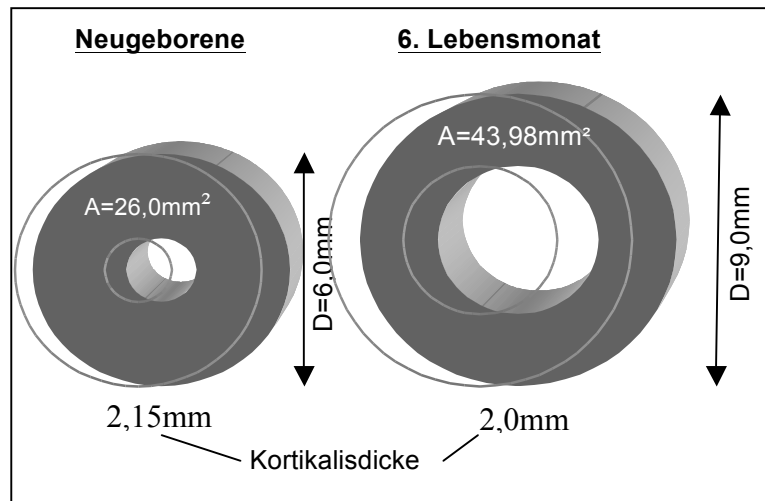


Abb. 31: aus Rauch und Schönau 2001: Model der Knochenentwicklung des Femurschafts von der Geburt bis zum 6. Lebensmonat. Obwohl sich die Kortikalisdicke vermindert, erfährt die Fläche der Kortikalis eine Vergrößerung um 69%(Rauch 2001)}.

Der trabekuläre Knochen, also die Spongiosa, hat aufgrund der größeren Oberfläche eine höhere metabolische Aktivität als der kortikale Knochen. Knochensubstanzverlust zeigt sich in der Spongiosa früher und stärker als in der Kortikalis. Der kortikale Knochensubstanzverlust ist eine Kombination aus der kortikalen Porosität und der kortikalen Ausdünnung und ist von großer Wichtigkeit für die Einschätzung Knochenbrüchigkeit (Nielsen 2001). Zu einer Abnahme der Kortikalisdicke führt eine reduzierte periostale Knochenformationsrate (erniedrigtes „Modeling“) und /oder ein erhöhtes endosteales „Remodeling“.

In dieser Studie zeigte sich korrigiert nach dem Knochenalter bei Patienten mit antenatalem Bartter-Syndrom eine signifikant dünnere Kortikalisdicke gegenüber der Kontrollgruppe der ehemaligen Frühgeborenen. Der Metacarpalindex war in der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom gegenüber der FG-Gruppe niedriger, jedoch ohne Signifikanz. Gegenüber der Normgruppe zeigte sich ebenfalls eine verringerte Kortikalisdicke bei leicht vergrößerter Knochenbreite. Ein Signifikanzniveau konnte jedoch nicht erreicht werden. Weitere Studien über die Veränderung der Knochengeometrie beim antenatalem Bartter-Syndrom sind in der Literatur nach aktueller Datenlage

nicht vorhanden. Es konnte jedoch in einer in-vitro Studie über Prostglandin-E₂-Rezeptoren bei EP4-Knockout-Mäusen eine signifikante Reduktion der Kortikalis festgestellt werden (Li et al. 2007). Zwei Studien über die Kortikalisdicke bei ehemaligen Frühgeborenen zeigen eine signifikant niedrigere Kortikalisdicke gegenüber dem gleichaltrigen (7 Jahre und 18-27 Jahre) Normkollektiv (Backström et al. 2005; Abou Samra et al. 2009). Die vorliegende Studie zeigte gegenüber dem Normkollektiv bei den ehemaligen Frühgeborenen ebenfalls eine tendenzmässig verringerte Kortikalisdicke. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied.

Mögliche Mechanismen der Reduktion der Kortikalisdicke im Kindesalter sind noch nicht gänzlich untersucht. Eine verminderte Protein und Kalziumaufnahme, bzw. ein erhöhter Kalziumverlust kann zu einer verminderten Entwicklung der Kortikalisdicke führen (Garn 1970). Auch hormonelle Faktoren, wie Androgene, Östrogene, Wachstumshormone und Parathormon haben Einfluss auf die Kortikalis (Spadaro et al. 1994; Compston 2007).

Neben dem antenatalem Bartter-Syndrom kommt es bei der renalen Osteopathie infolge einer erhöhten Parathormonsekretion zu einer Alterung der trabekulären Mikroarchitektur, einer Verschmälerung der Kortikalis und einer erhöhten kortikalen Porosität (Parfitt 1998).

Auch nach einer Nierentransplantation bei Kindern zeigt sich eine Abnahme der Kortikalisdicke. Als Ursachen wurden hier neben einer verminderten IGF-Aktivität auch ein sekundärer Hyperparathyreodismus vorangestellt (Rüth et al. 2004)

4.6 Frakturrisiko bei Kindern mit antenatalem Bartter-Syndrom

Dass die Knochendichte und andere die Knochenstabilität betreffende Faktoren wie die Kortikalisdicke bei Kindern mit antenatalem Bartter-Syndrom vermindert sind wurde in den vorangegangenen Kapitel beschrieben und zeigt sich auch in anderen Studien (Rodriguez-Soriano et al. 2005).

Ob diese Veränderungen ein erhöhtes Frakturrisiko voraussagen können ist nicht sicher. Klinische Studien über Osteoporose bei Erwachsenen haben gezeigt, dass eine verminderte Knochendichte mit einem erhöhten Frakturrisiko

vergesellschaftet ist. Zum Beispiel steigt das Risiko einer Hüftfraktur auf der 2,6fachen bei einer Verringerung der Femur-BMD um 1SD (Cummings et al. 1994). Auch Studien, die die digitale Radiogrammetrie zur Knochendichtebestimmung nutzten, konnten eine Korrelation der Knochendichte zum Frakturrisiko feststellen. So konnte eine große prospektive Studie über 9704 Frauen mit osteoporotischen Frakturen zeigen, dass die BMD-DXR signifikant mit dem Auftreten von Handgelenksfrakturen korreliert (Bouxsein et al. 2002).

Die verminderte Kortikalisdicke bei Kindern mit antenatalem Bartter-Syndrom scheint neben der verminderten Knochendichte eine zentrale Rolle in der Frage des Frakturrisikos zu spielen (Skaggs et al. 2001; Rauch et al. 2001). Der kortikale Knochen bildet mehr als 80% der Knochenmasse und ist sehr wichtig für die mechanische Funktion. Dies wird in der Biomechanik verdeutlicht. Hier wird der Widerstand von langen Röhrenknochen durch das Flächenmoment 2. Grades beschrieben ($\text{cross sectional moment of inertia-CSMI} = \pi/4(R_p^4 - R_e^4)$). Unter R_p und R_e versteht man den periostalen und endostealen Radius (Burr DB 2003). Diese Gleichung zeigt, dass schon geringe Veränderungen im kortikalen, periostalen oder endostealen Radius zu einer deutlichen Abnahme der Knochenstärke führen.

Bei Erwachsenen konnte der Einfluss der Kortikalisdicke auf die Frakturhäufigkeit in mehreren Studien dargestellt werden. So wurde gezeigt, dass intrakapsuläre Schenkelhalsfrakturen mit einer verminderten Kortikalisdicke und einer erhöhten kortikalen Porosität verbunden sind (Crabtree et al. 2001; Bell et al. 2000).

Ma et al. konnten ebenfalls bei Patienten mit Frakturen der oberen Extremität eine dünnere Kortikalis feststellen. Die Unterschiede waren signifikant für Handgelenks- und Unterarmfrakturen (Ma, Jones 2003).

Dass die Messung der Kortikalisdicke, der Messung der Knochendichte in der Einschätzung des Frakturrisikos sogar überlegen sein könnte, zeigen Studien über die Therapie mit Bisphosphonaten. Hier konnte das Frakturrisiko gesenkt werden, ohne eine Veränderung Knochendichte festzustellen (Black et al. 1996; Hosking et al. 1998). Hyldstrup et al. konnte zeigen, dass die Kortikalisdicke unter der Therapie mit Bisphosphonaten ansteigt und schließt daraus, dass

eine verminderte Kortikalisdicke zu einem erhöhten Frakturrisiko führt (Hyldstrup et al. 2001).

Die Assoziation von Frakturen zur Knochenmasse bei Kindern ist im Gegensatz zu Frakturen im Alter wenig untersucht. Die höchste Evidenz zeigte sich beim Vergleich der Knochendichte zu distalen Unterarmfrakturen (Goulding et al. 2005). Neben der Wahl des richtigen Messverfahrens zur Knochendichtebestimmung am wachsenden Skelett, liegt bei Studien im Kindesalter ein Hauptproblem in der Unterscheidung von traumatischen und atraumatischen Frakturen (Bachrach 2007). Die, wie von der WHO empfohlenen, Anwendung von T-Scores (<2 = erhöhtes Frakturrisiko) kann bei Kindern nicht angewandt werden, da sie den Knochenspitzenwert (Peak Bone Mass) noch nicht erreicht haben. Ein erhöhtes Frakturrisiko bei Kindern sollte nicht nur anhand von Knochendichte- und/oder Knochengeometriemessverfahren gestellt werden. Bezugnehmend auf das Positionspapier der 2007 stattgefundenen Pediatric Position Development Conference der International Society for Clinical Densitometry sollte zur Diagnose eines erhöhten Frakturrisikos

- a) eine verminderte Knochendichte und

- b) eine klinisch signifikante Fraktur in der Anamnese vorhanden sein. Darunter versteht man eine Fraktur der langen Röhrenknochen der unteren Extremität, Kompressionsfraktur der Wirbelkörper, oder zwei oder mehr Frakturen der langen Röhrenknochen der oberen Extremität. Die Erfassung von stattgefunden Frakturen konnte aufgrund des retrospektiven Charakters in dieser Studie nicht durchgeführt werden. Eine abschließende Einschätzung des Frakturrisikos bei Kindern mit antenatalem Bartter-Syndrom in dieser Studie nicht möglich. Die vorliegende Studie zeigt jedoch, dass die verminderte Knochendichte, die erhöhte Porosität und vor allem die Reduktion der Kortikalisdicke beim antenatalem Bartter-Syndrom Hinweise auf ein erhöhtes Frakturrisiko geben könnten.

5 Zusammenfassung

Das antenatale Bartter-Syndrom oder auch Hyperprostaglandin-E-Syndrom (HPS-Gruppe) gehört zu den angeborenen hypokaliämischen Salzverlusttubulopathien. Eine Störung im aufsteigenden Teil der Henleschen Schleife führt zu einer Hypokaliämie, Hyperkalziurie, metabolischen Alkalose und zu einer exzessiven renalen und systemischen Prostaglandin-E₂-Synthese (Seyberth et al. 1985; Seyberth et al. 1987). Neben einer Polyhydramniose, einem stark erhöhten Risiko einer Frühgeburt, treten Wachstumsretardierung und Osteopenie auf (Seidel et al. 1995; Shoemaker et al. 1993; Proesmans 1997). Der Knochenstoffwechsel beim antenatalen Bartter-Syndrom wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst, die zur verminderten Knochendichte führen können. Hierzu gehören eine Hyperkalziurie, eine erhöhte Prostaglandin-E-Synthese, das ebenfalls erhöhte Parathormon als ein Induktor der Osteolyse und das Auftreten eines spezifischen, die Knochenresorption fördernder Komplex aus dem „basic fibroblast growth factor“ (b-FGF). Die Folgen der Frühgeburtlichkeit führen ebenfalls zur Verstärkung der Osteopenie.

Ziel der Studie war die nähere Untersuchung der Wachstumsretardierung und der Osteopenie anhand der Knochendichte und Knochengeometrie der Patienten mit antenatalem Bartter-Syndrom im Vorschulalter. Die etablierten Verfahren zur Knochendichtemessung im Erwachsenenalter (DXA, QCT) nutzen die dichteabhängige Schwächung von Röntgenstrahlen. Im Kindesalter bestehen jedoch besondere Ansprüche und Merkmale, die bei der Wahl des Osteodensitometrieverfahrens berücksichtigt werden mussten. Die gewählte Methode der digitalen Radiogrammetrie (DXR) vereint viele Vorteile (keine erneute Strahlenexposition, kein Einfluss des variablen Weichteilmantels) in der Osteodensitometrie im Kindesalter (Kotzki et al. 1994; Genant et al. 1996; Bottcher et al. 2005). Die Interpretation von Knochendichtemessungen und Bestimmungen der Knochengeometrie bei Kindern ist komplex. Veränderungen durch die kindliche Entwicklung und das Wachstum müssen bedacht und die Ergebnisse dementsprechend korrigiert werden. Demzufolge wurden in dieser Studie die zu vergleichenden Paare vorrangig nach dem Knochenalter gebildet, um Fehlern durch anthropometrische Einwirkungen entgegenzuwirken. Als Kontrollgruppen dienten zum einen ehemalige Frühgeborene (FG-Gruppe), zum anderen eine Gruppe aus gepaarten gesunden Kindern (Norm-Gruppe).

Im Vergleich der anthropometrischen Daten zeigte sich sowohl bei der HPS-, als auch bei der FG-Gruppe eine Wachstumsretardierung gegenüber dem Normkollektiv. Die Patienten mit antenatalem Bartter-Syndrom und die ehemaligen Frühgeborenen waren signifikant kleiner und leichter als das Normkollektiv. So zeigte sich in der HPS-Gruppe im Mittel eine Körperlänge von 113,91 cm, in der FG-Gruppe von 114,22 cm gegenüber 127,86 cm in der Normgruppe ($p < 0,001$). Im Vergleich des Körpergewichts zeigte die HPS-Gruppe mit 20,29 kg und die FG-Gruppe mit 19,22 kg gegenüber dem Normkollektiv mit 30,14 kg einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$). Die Wachstumsretardierung konnte ebenfalls durch signifikante Unterschiede beim Vergleich des Knochenalters zwischen Gleichaltrigen dargestellt werden.

Um die Osteopenie im Patientenkollektiv zu untersuchen, wurde die Knochendichte bestimmt und mit statistischen Zwillingen aus der Frühgeborenen-Gruppe verglichen. Patienten mit antenatalem Bartter-Syndrom zeigten mit $0,361 \text{ g/cm}^2$ eine signifikant geringe Knochendichte gegenüber der FG-Gruppe

mit $0,405 \text{ g/cm}^2$ ($p=0,003$). Signifikante Veränderungen im Knochenaufbau zeigten sich auch in der Untersuchung der Knochengeometrie. Die Metakarpalia der HPS-Gruppe waren signifikant dünner und hatten ebenso eine dünnere Kortikalis gegenüber der FG-Gruppe ($p<0,05$). Im Vergleich der ehemaligen Frühgeborenen mit dem Normkollektiv konnte kein signifikanter Unterschied in der Knochendichte und Knochengeometrie festgestellt werden. Neben der Knochendichte und der Knochengeometrie, werden durch die DXR innovative Parameter, wie die Porosität (kortikale Mikroarchitektur) bestimmt. Hier zeigten die ehemaligen Frühgeborenen eine höchst signifikante höhere Porosität gegenüber der Norm ($p=0,001$). Auch beim Vergleich der HPS-Gruppe mit der FG-Gruppe konnte bei Kindern mit antenatalem Bartter-Syndrom eine erhöhte Porosität festgestellt werden, jedoch ohne eine Signifikanzniveau zu erreichen. Gegenüber dem Normkollektiv konnte wiederum eine signifikante Erhöhung ($p=0,01$) festgestellt werden.

Die genaue Pathogenese der Osteopenie ist unklar. Beim antenatalem Bartter-Syndrom zeigt sich, wie auch in diesem Patientenkollektiv, eine vermehrte Kalziumausscheidung (Shoemaker et al. 1993; Proesmans 1997). Neben metabolischen Faktoren, wie die erhöhte Produktion von Zytokinen als lokale Mediatoren der Knochenresorption (Pacifi et al. 1990; Manolagas 2000), sowie diätetischen Faktoren wie z.B. eine erhöhte Proteinaufnahme (Pietschmann et al. 1992) konnten auch genetische Faktoren (Prié et al. 2002) als Teil der Pathogenese der Osteopenie bei Hyperkalziurie nachgewiesen werden. Eine zentrale Rolle im Knochenstoffwechsel beim antenatalem Bartter-Syndrom könnte ein nachgewiesener „basic fibroblast growth factor“-Komplex spielen. Dieser Komplex führt zu einer erhöhten Knochenresorption (Shoemaker et al. 1998; Williams et al. 1999). Seyberth et al. (Seyberth et al. 1985; Leonhardt et al. 1992) haben vermutet, dass die erhöhte Knochenresorption durch die PGE_2 -Erhöhung vermittelt wird. Prostaglandine stimulieren allerdings über verschiedene Rezeptoren sowohl die Knochenresorption, als auch den Knochenaufbau (Li et al. 2007; Hartke, Lundy 2001). Beim antenatalem Bartter-Syndrom spielt der Rezeptor EP4 eine dominante Rolle (Nüsing et al. 2005). Studien, in denen der Rezeptor EP4 näher untersucht wurde, zeigten einen katabolen Effekt (Li et al. 2005; Suzawa et al. 2000). Falls die anabole Wirkung des Prostaglandin- E_2 dennoch überwiegt, könnte die Therapie mit Indomethacin als Prostaglandinsynthesehemmer einen negativen Effekt auf die Knochendichte haben. Das Parathormon, als Induktor der Osteolyse, könnte einen weiteren Grund der Demineralisation darstellen. Hyperparathyreoidismus führt zu einer endostealen Resorption der Kortikalis und einer erhöhten Porosität (Richardson et al. 1986; Parfitt 2003).

Zur Einschätzung des Frakturrisikos spielen neben der verminderten Knochendichte weitere Parameter, wie die Kortikalisdicke und die Porosität eine zentrale Rolle (Bouxsein et al. 2004; Wenzler 2003; Skaggs et al. 2001; Rauch et al. 2001). Dass die Messung der Kortikalisdicke, der Messung der Knochendichte in der Einschätzung des Frakturrisikos sogar überlegen sein könnte, zeigen Studien über die Therapie mit Bisphosphonaten (Hylstrup et al. 2001).

In dieser Arbeit konnte somit festgestellt werden, dass beim antenatalem Bartter-Syndrom durch die verminderte Knochendichte, der erhöhten Porosität und der verminderten Kortikalisdicke ein erhöhtes Frakturrisiko bestehen könnte. Im Vergleich der ehemaligen Frühgeborenen mit dem Normkollektiv konnte, mit der erhöhten Porosität, ebenfalls signifikante Veränderungen des Knochens dargestellt werden.

5 Summary

Antenatal Bartter syndrome, also known as hyperprostaglandin E syndrome (HPS group) is one of the congenital hypokalaemic salt-losing tubulopathies. A disorder in the ascending segment of the loop of Henle results in hypokalaemia, hypercalciuria, metabolic alkalosis and to excessive renal and systemic prostaglandin E₂ synthesis (Seyberth et al. 1985; Seyberth et al. 1987). Besides polyhydramnios, a severe increase in risk of premature birth, growth retardation and osteopenia also occur (Seidel et al. 1995; Shoemaker et al. 1993; Proesmans 1997). Bone metabolism in antenatal Bartter syndrome is influenced by different factors, which can lead to reduced bone density. This includes hypercalciuria, increased prostaglandin E synthesis, as well as an increased parathyroid hormone-induced osteolysis, and the occurrence of a particular basic fibroblast growth factor (b-FGF) complex that promotes bone resorption. The consequences of prematurity also result in increased osteopenia.

The aim of the study was to investigate growth retardation and osteopenia more closely, based on the bone density and bone geometry of patients of pre-school age with antenatal Bartter syndrome. Practices established for measuring bone density in adulthood (DXA, QCT) make use of density-dependent attenuation by x-rays. However, certain requirements and characteristics must be taken into account when selecting the osteodensitometry method for childhood. Digital radiogrammetry (DXR), the technique selected, combines a number of advantages (no renewed exposure to x-rays, no influence by the variable soft tissue mantle) for osteodensitometry in childhood (Kotzki et al. 1994; Genant et al. 1996; Bottcher et al. 2005). Interpreting bone density measurements and determining the bone geometry in children is a complex procedure. Changes as a result of children's development and growth must be taken into consideration and the results must be corrected accordingly. Consequently, the pairs to be compared in this study were primarily formed according to bone age to prevent errors as a result of anthropometric effects. The control groups were made up of former premature babies (FG group) on the one hand, and paired healthy children (norm group) on the other. A comparison of the anthropometric data showed growth retardation in both the HPS and FG groups, as opposed to the norm collective. The patients with antenatal Bartter syndrome and the former premature babies were significantly smaller and lighter than the norm collective. On average, a height of 113.91 cm was found in the HPS group, and 114.22 cm in the FG group, compared to 127.86 cm in the norm group ($p < 0.001$). A comparison of the body weight showed that the HPS group with 20.29 kg and the FG group with 19.22 kg was significantly different to the norm collective with 30.14 kg ($p < 0.001$). Growth retardation was also shown by means of significant differences in bone age when comparing children of the same age.

In order to investigate osteopenia in the patient collective, the bone density was determined and compared with statistical twins from the premature baby group. Patients with antenatal Bartter syndrome showed a distinctly low bone density (0.361 g/cm^2) compared to the FG group (0.405 g/cm^2) ($p = 0.003$). Significant changes in bone structure were also found when examining the bone geometry. The metacarpals of the HPS group were considerably thinner and also had thinner cortical bone compared to the FG group ($p < 0.05$). A comparison of the former premature babies and the norm collective did not show a significant difference in the bone density and bone geometry. Besides the

bone density and the bone geometry, innovative parameters such as the porosity (cortical microarchitecture) are determined by means of DXR. Here, the former premature babies showed a highly significant greater porosity when compared to the norm ($p=0.001$). Similarly, when comparing the HPS group with the FG group, an increased porosity was determined in children with antenatal Bartter syndrome, although a significance level was not reached. Compared to the norm collective, a significant increase ($p=0.01$) was again determined.

The precise pathogenesis of osteopenia is not known. In antenatal Bartter syndrome, as is also the case in this patient collective, increased calcium elimination (Shoemaker et al. 1993; Proesmans 1997) can be seen. Besides metabolic factors, such as increased production of cytokines as local mediators for bone resorption (Pacifci et al. 1990; Manolagas 2000), and dietetic factors, such as increased protein absorption (Pietschmann et al. 1992), genetic factors (Prié et al. 2002) were also shown as part of pathogenesis of osteopenia in hypercalciuria. A proven basic fibroblast growth factor complex could play a key role in bone metabolism in antenatal Bartter syndrome. This complex leads to increased bone resorption (Shoemaker et al. 1998; Williams et al. 1999). Seybarth et al. (Seybarth et al 1985; Leonhardt et al. 1992) assumed that this increased bone resorption is mediated by the PGE_2 increase. However, prostaglandins stimulate both bone resorption and bone structure via different receptors (Li et al. 2007; Hartke, Lundy 2001). In antenatal Bartter syndrome the EP4 receptor plays a dominant role (Nüsing et al. 2005). Studies in which the EP4 receptor was examined more closely showed a catabolic effect (Li et al. 2005; Suzawa et al. 2000). Should the anabolic effect of the prostaglandin E2 nonetheless be predominant, treatment using indomethacin as a prostaglandin synthesis inhibitor could impact negatively on bone density. The parathyroid hormone, as inductor of osteolysis, could represent an additional reason for demineralisation. Hyperparathyroidism leads to endosteal resorption of cortical bone and increased porosity (Richardson et al. 1986; Parfitt 2003).

In order to estimate the risk of fractures, additional parameters, besides reduced bone density, play a key role; these factors include cortical thickness and porosity (Bouxsein et al. 2004; Wenzler 2003; Skaggs et al 2001; Rauch et al. 2001). The fact that measurement of the cortical thickness may even be superior to measurement of the bone density when estimating the risk of fractures was shown in studies concluded on treatment using bisphosphonates (Hylstrup et al. 2001).

In this thesis it was thus established that an increased risk of fractures may exist in antenatal Bartter syndrome due to reduced bone density, increased porosity and reduced cortical thickness. When comparing the former premature babies with the norm collective, significant bone changes were also determined, based on the increased porosity.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Vergleich der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom gegenüber der Frühgeborenen-Gruppe.	36
Tabelle 2 Vergleich der Frühgeborenen-Gruppe gegenüber der Norm-Gruppe.	39
Tabelle 3 Vergleich der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom gegenüber der Norm-Gruppe.	50

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Schematische Darstellung der Pathophysiologie des antenatalen Bartter-Syndroms.	8
Abb. 2 Darstellung der ROI der Metacarpalia II-IV	15
Abb. 3 Darstellung einer ROI und Schema eines Knochenquerschnitts mit Darstellung der Kortikalisdicke (T) und Knochenbreite (W). Modifiziert aus Informationsbroschüre „Früherkennung von Osteoporose“, S.4, Pronosco S/A.	18
Abb. 4 Vergleich des mittleren Alters der Studiengruppen	20
Abb. 5 Vergleich der mittleren Körperlänge (oben) und der Körperlängen-SDS (unten) der untersuchten Gruppen (**= $p \leq 0,001$).	21
Abb. 6 Vergleich des mittleren Körpergewichts (oben) und der Körpergewicht-SDS (unten) der untersuchten Gruppen (**= $p \leq 0,001$)	23
Abb. 7 Vergleich des mittleren Body-Maß-Index der untersuchten Gruppen	25
Abb. 8 Vergleich des mittleren Body-Maß-Index der untersuchten Gruppen	25
Abb. 9 Vergleich des Knochenalters zum Lebensalter der Studiengruppen. (**= $p \leq 0,01$, ***= $p \leq 0,001$)	26
Abb. 10 Korrelation der Körpergröße mit Knochenparametern in der Norm-Gruppe.	28
Abb. 11 Korrelation zwischen Body-Maß-Index und Porosität (HPS-Gruppe)	30
Abb. 12 Korrelation zwischen Knochenalter und Knochenparametern (FG-Gruppe)	31
Abb. 13 Vergleich der Knochendichte zwischen der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und der FG-Gruppe. Matched-pairs nach dem Knochenalter. (**= $p \leq 0,001$)	33
Abb. 14 Vergleich der Porosität zwischen der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und der FG-Gruppe. Matched-pairs nach dem Knochenalter	33
Abb. 15 Vergleich der Knochenbreite zwischen der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und der FG-Gruppe- Matched-pairs nach dem Knochenalter. (*= $p \leq 0,05$)	34
Abb. 16 Vergleich der Kortikalisdicke zwischen der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und der FG-Gruppe. Matched-pairs nach dem Knochenalter. (**= $p \leq 0,01$)	35
Abb. 17 Vergleich des Metacarpalindex zwischen Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und FG-Gruppe. Matched-pairs nach dem Knochenalter.	35
Abb. 18 Vergleich der Knochendichte (BMD-DXR) zwischen der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und der FG-Gruppe. (*= $p \leq 0,01$)	37
Abb. 19 Vergleich der mittleren Porosität zwischen der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und der FG-Gruppe	37
Abb. 20 Vergleich der mittleren Kortikalisdicke zwischen der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und der FG-Gruppe.	38
Abb. 21 Vergleich der Porosität zwischen der FG- und der Normgruppe. Matched-pairs nach dem Knochenalter. (**= $p \leq 0,001$)	40
Abb. 22 Vergleich der Porosität zwischen FG- und Norm-Gruppe. (*= $p \leq 0,01$) Matched Pairs nach Alter, Körpergröße, Körpergewicht, BMI und Knochenalter.	41
Abb. 23 Vergleich des Metakarpalindex (MCI) zwischen FG- und Norm-Gruppe. (*= $p \leq 0,05$)	43
Abb. 24 Vergleich der Knochenbreite zwischen FG- und Norm-Gruppe.	43
Abb. 25 Vergleich der Kortikalisdicke zwischen FG- und Norm-Gruppe	44
Abb. 26 Vergleich der Knochendichte (BMD-DXR) zwischen der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und der Norm-Gruppe. Matched-pairs nach BMI. (**= $p \leq 0,01$)	45
Abb. 27 Vergleich der Porosität zwischen der Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und der Normgruppe. Matched-pairs nach BMI. (*= $p \leq 0,05$)	46
Abb. 28 Vergleich des Metakarpalindex (MCI) zwischen Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und Norm-Gruppe. Matched-pairs nach BMI. (*= $p \leq 0,05$)	47
Abb. 29 Vergleich der Knochenbreite zwischen Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und Norm-Gruppe. Matched-pairs nach BMI.	47
Abb. 30 Vergleich der Kortikalisdicke zwischen Gruppe mit antenatalem Bartter-Syndrom und Normgruppe. Matched-pairs nach BMI. (*= $p \leq 0,01$)	48

Literaturverzeichnis

- Abou Samra, H.; Stevens, D.; Binkley, T.; Specker, B. (2009): Determinants of bone mass and size in 7-year-old former term, late-preterm, and preterm boys. In: *Osteoporos Int*, 2009 Nov;20(11):1903-10. Epub 2009 Mar 24.
- Adams, P.; Davies, G. T.; Sweetnam, P. M. (1969): Observer error and measurements of the metacarpal. In: *The British journal of radiology*, Jg. 42, H. 495, S. 192–197.
- Aguado, F.; Revilla, M.; Villa, L. F.; Rico, H. (1997): Cortical bone resorption in osteoporosis. In: *Calcified tissue international*, Jg. 60, H. 4, S. 323–326.
- Avila-Diaz, M.; Flores-Huerta, S.; Martinez-Muniz, I.; Amato, D. (2001): Increments in whole body bone mineral content associated with weight and length in pre-term and full-term infants during the first 6 months of life. In: *Arch Med Res*, Jg. 32, H. 4, S. 288–292.
- Bachrach, L. K. (2000): Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) measurements of bone density and body composition: promise and pitfalls. In: *J Pediatr Endocrinol Metab*, Jg. 13 Suppl 2, S. 983–988.
- Bachrach, Laura K. (2007): Osteoporosis in children: still a diagnostic challenge. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, Jg. 92, H. 6, S. 2030–2032.
- Backström, M. C.; Kuusela, A-L; Koivisto, A-M; Sievänen, H. (2005): Bone structure and volumetric density in young adults born prematurely: a peripheral quantitative computed tomography study. In: *Bone*, Jg. 36, H. 4, S. 688–693.
- Barkin, J.; Wilson, D. R.; Manuel, M. A.; Bayley, A.; Murray, T.; Harrison, J. (1985): Bone mineral content in idiopathic calcium nephrolithiasis. In: *Mineral and electrolyte metabolism*, Jg. 11, H. 1, S. 19–24.
- Barnett, E.; Nordin, B. E. (1960): The radiological diagnosis of osteoporosis: a new approach. In: *Clin Radiol*, Jg. 11, S. 166–174.
- Baroncelli, G. I.; Federico, G.; Bertelloni, S.; Terlizzi, F. de; Cadossi, R.; Saggese, G. (2001): Bone quality assessment by quantitative ultrasound of proximal phalanges of the hand in healthy subjects aged 3–21 years. In: *Pediatr Res*, Jg. 49, H. 5, S. 713–718.
- Bartl, Reiner (2001): *Osteoporose*. Stuttgart: Thieme.
- Bataille, P.; Achard, J. M.; Fournier, A.; Boudailliez, B.; Westeel, P. F.; el Esper, N. et al. (1991): Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. In: *Kidney international*, Jg. 39, H. 6, S. 1193–1205.
- Baud, O; Zupan, V; Lacaze-Masmonteil, T; Audibert, F; Shojaei, T; Thebaud, B et al. (2000): The relationships between antenatal management, the cause of delivery and neonatal outcome in a large cohort of very preterm singleton infants. In: *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, Jg. 107, H. 7, S. 877–884.
- Bell, K. L.; Loveridge, N.; Jordan, G. R.; Power, J.; Constant, C. R.; Reeve, J. (2000): A novel mechanism for induction of increased cortical porosity in cases of intracapsular hip fracture. In: *Bone*, Jg. 27, H. 2, S. 297–304.

- Bernard, J.; Laval-Jeantet, M. (1962): The cortico-diaphysial ratio of the tibia during growth. In: Archives françaises de pédiatrie, Jg. 19, H. June, S. 805–817.
- Black, D. M.; Cummings, S. R.; Karpf, D. B.; Cauley, J. A.; Thompson, D. E.; Nevitt, M. C. et al. (1996): Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. In: Lancet, Jg. 348, H. 9041, S. 1535–1541.
- Black, D. M.; Palermo, L.; Sorensen, T.; Jorgensen, J. T.; Lewis, C.; Tylavsky, F. et al. (2001): A normative reference database study for Pronosco X-posure System. In: J Clin Densitom, Jg. 4, H. 1, S. 5–12.
- Bolotin, H. H.; Sievanen, H. (2001): Inaccuracies inherent in dual-energy X-ray absorptiometry in vivo bone mineral density can seriously mislead diagnostic/prognostic interpretations of patient-specific bone fragility. In: J Bone Miner Res, Jg. 16, H. 5, S. 799–805.
- Bonjour, J. P.; Theintz, G.; Buchs, B.; Slosman, D.; Rizzoli, R. (1991): Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. In: J Clin Endocrinol Metab, Jg. 73, H. 3, S. 555–563.
- Bonnard, G. D. (1968): Cortical thickness and diaphysial diameter of the metacarpal bones from the age of three months to eleven years. In: Helvetica paediatrica acta, Jg. 23, H. 5, S. 445–463.
- Bottcher, J.; Malich, A.; Pfeil, A.; Petrovitch, A.; Lehmann, G.; Heyne, J. P. et al. (2004): Potential clinical relevance of digital radiogrammetry for quantification of periarticular bone demineralization in patients suffering from rheumatoid arthritis depending on severity and compared with DXA. In: European Radiology, Jg. 14, H. 4, S. 631–637.
- Bottcher, J.; Pfeil, A.; Rosholm, A.; Malich, A.; Petrovitch, A.; Heinrich, B. et al. (2005a): Influence of image-capturing parameters on digital X-ray radiogrammetry. In: Journal of clinical densitometry, Jg. 8, H. 1, S. 87–94.
- Bottcher, J.; Pfeil, A.; Schafer, M. L.; Petrovitch, A.; Seidl, B. E.; Mentzel, H. J. et al. (2006): Normative data for digital X-ray radiogrammetry from a female and male German cohort. In: Journal of clinical densitometry, Jg. 9, H. 3, S. 341–350.
- Bottcher, J.; Pfeil, A.; Teufl, F.; Petrovitch, A.; Lehmann, G.; Kramer, A. et al. (2005b): Influence of body constitution on bone mineral density measured by digital radiogrammetry. In: RoFo, Jg. 177, H. 2, S. 197–203.
- Bouxsein, M. L.; Palermo, L.; Yeung, C.; Black, D. M. (2002): Digital X-ray radiogrammetry predicts hip, wrist and vertebral fracture risk in elderly women: a prospective analysis from the study of osteoporotic fractures. In: Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, Jg. 13, H. 5, S. 358–365.
- Bowden, L. S.; Jones, C. J.; Ryan, S. W. (1999): Bone mineralisation in ex-preterm infants aged 8 years. In: European journal of pediatrics, Jg. 158, H. 8, S. 658–661.
- Braillon, P. M. (2002): Quantitative computed tomography precision and accuracy for long-term follow-up of bone mineral density measurements: a five year in vitro assessment. In: J Clin Densitom, Jg. 5, H. 3, S. 259–266.

- Braillon, P. M.; Salle, B. L.; Brunet, J.; Glorieux, F. H.; Delmas, P. D.; Meunier, P. J. (1992): Dual energy x-ray absorptiometry measurement of bone mineral content in newborns: validation of the technique. In: *Pediatr Res*, Jg. 32, H. 1, S. 77–80.
- Breyer, R. M.; Bagdassarian, C. K.; Myers, S. A.; Breyer, M. D. (2001): Prostanoid receptors: subtypes and signaling. In: *Annual review of pharmacology and toxicology*, Jg. 41, S. 661–690.
- Burr DB (2003): *Biomechanics of Bone*. Unter Mitarbeit von Turner CH. Herausgegeben von Flavus MJ. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. In: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 5. Aufl., S. 58–64.
- Carter, D. R.; Bouxsein, M. L.; Marcus, R. (1992): New approaches for interpreting projected bone densitometry data. In: *J Bone Miner Res*, Jg. 7, H. 2, S. 137–145.
- Chan, E.; Pandith, V.; Towheed, T. E.; Brouillard, D.; Zee, B.; Anastassiades, T. P. (1998): Comparison of the combined cortical thickness of the second metacarpal with Sharp's method for scoring hand microradiographs in rheumatoid arthritis. In: *The Journal of rheumatology*, Jg. 25, H. 7, S. 1290–1294.
- Chauhan, Sonia; Koo, Winston W. K.; Hammami, Mouhanad; Hockman, Elaine M. (2003): Fan beam dual energy X-ray absorptiometry body composition measurements in piglets. In: *Journal of the American College of Nutrition*, Jg. 22, H. 5, S. 408–414.
- Clark, J M; Maclaine, K (1992): The effects of smoking in pregnancy: a review of approaches to behavioural change. In: *Midwifery*, Jg. 8, H. 1, S. 19–30.
- Compston, Juliet E. (2007): Skeletal actions of intermittent parathyroid hormone: effects on bone remodelling and structure. In: *Bone*, Jg. 40, H. 6, S. 1447–1452.
- Cooper, C.; Walker-Bone, K.; Arden, N.; Dennison, E. (2000): Novel insights into the pathogenesis of osteoporosis: the role of intrauterine programming. In: *Rheumatology (Oxford, England)*, Jg. 39, H. 12, S. 1312–1315.
- Crabtree, N.; Loveridge, N.; Parker, M.; Rushton, N.; Power, J.; Bell, K. L. et al. (2001): Intracapsular hip fracture and the region-specific loss of cortical bone: analysis by peripheral quantitative computed tomography. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, Jg. 16, H. 7, S. 1318–1328.
- Cummings, S. R.; Marcus, R.; Palermo, L.; Ensrud, K. E.; Genant, H. K. (1994): Does estimating volumetric bone density of the femoral neck improve the prediction of hip fracture? A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, Jg. 9, H. 9, S. 1429–1432.
- Demarini, Sergio (2005): Calcium and phosphorus nutrition in preterm infants. In: *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. Supplement, Jg. 94, H. 449, S. 87–92.

- Deschenes, G.; Burguet, A.; Guyot, C.; Hubert, P.; Garabedian, M.; Dechaux, M. et al. (1993): Antenatal form of Bartter's syndrome. In: *Annales de pediatrie*, Jg. 40, H. 2, S. 95–101.
- Dillon, M. J.; Shah, V.; Mitchell, M. D. (1979): Bartter's syndrome: 10 cases in childhood. Results of long-term indomethacin therapy. In: *The Quarterly journal of medicine*, Jg. 48, H. 191, S. 429–446.
- Doyle, L W; Ford, G W; Abadilla, B.; Warne, G. L.; Callanan, C (1993): Assessment of short stature in very low birthweight children. In: *Journal of paediatrics and child health*, Jg. 29, H. 6, S. 411–414.
- Evans, W. D.; Jones, E. A.; Owen, G. M. (1995): Factors affecting the in vivo precision of broad-band ultrasonic attenuation. In: *Phys Med Biol*, Jg. 40, H. 1, S. 137–151.
- Falcini, F.; Bindi, G.; Ermini, M.; Galluzzi, F.; Poggi, G.; Rossi, S. et al. (2000): Comparison of quantitative calcaneal ultrasound and dual energy X-ray absorptiometry in the evaluation of osteoporotic risk in children with chronic rheumatic diseases. In: *Calcif Tissue Int*, Jg. 67, H. 1, S. 19–23.
- Fanconi, A.; Schachenmann, G.; Nussli, R.; Prader, A. (1971): Chronic hypokalaemia with growth retardation, normotensive hyperrenin-hyperaldosteronism ("Bartter's syndrome"), and hypercalciuria. Report of two cases with emphasis on natural history and on catch-up growth during treatment. In: *Helvetica paediatrica acta*, Jg. 26, H. 2, S. 144–163.
- Feber, J.; Cochat, P.; Braillon, P. (2000): Bone mineral density in children after renal transplantation. In: *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, Jg. 14, H. 7, S. 654–657.
- Felsenberg, D. (2001): Bildgebende Verfahren, Knochendichtemessung und quantitativer Ultraschall. In: *Aktuelle Rheumatologie*, Jg. 26, H. 3, S. 106.
- Fox, J.; Miller, M. A.; Newman, M. K.; Recker, R. R.; Turner, C. H.; Smith, S. Y. (2007): Effects of daily treatment with parathyroid hormone 1-84 for 16 months on density, architecture and biomechanical properties of cortical bone in adult ovariectomized rhesus monkeys. In: *Bone*, Jg. 41, H. 3, S. 321–330.
- Fraser, William D. (2009): Hyperparathyroidism. In: *Lancet*, Jg. 374, H. 9684, S. 145–158.
- Freundlich, Michael; Alonzo, Evelyn; Bellorin-Font, Ezequiel; Weisinger, Jose R. (2002): Reduced bone mass in children with idiopathic hypercalciuria and in their asymptomatic mothers. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, Jg. 17, H. 8, S. 1396–1401.
- Fujita, T.; Fujii, Y.; Goto, B. (1999): Measurement of forearm bone in children by peripheral computed tomography. In: *Calcif Tissue Int*, Jg. 64, H. 1, S. 34–39.
- Garcia-Nieto, V.; Ferrandez, C.; Monge, M.; Sequera, M. de; Rodrigo, M. D. (1997): Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. In: *Pediatric nephrology*, Jg. 11, H. 5, S. 578–583.
- Garn, S. M.; Poznanski, A. K.; Nagy, J. M. (1971): Bone measurement in the differential diagnosis of osteopenia and osteoporosis. In: *Radiology*, Jg. 100, H. 3, S. 509–518.

- Garn SM (1970): The earlier gain and later loss of cortical bone. Herausgegeben von Thomas CC. Springfield, IL. In: Nutritional Perspectives, S. 3–120.
- Genant, H. K.; Engelke, K.; Fuerst, T.; Gluer, C. C.; Grampp, S.; Harris, S. T. et al. (1996a): Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. In: J Bone Miner Res, Jg. 11, H. 6, S. 707–730.
- Genant, H. K.; Engelke, K.; Fuerst, T.; Gluer, C. C.; Grampp, S.; Harris, S. T. et al. (1996b): Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. In: J Bone Miner Res, Jg. 11, H. 6, S. 707–730.
- Giannini, S.; Nobile, M.; Sartori, L.; Calò, L.; Tasca, A.; Dalle Carbonare, L. et al. (1998): Bone density and skeletal metabolism are altered in idiopathic hypercalciuria. In: Clinical nephrology, Jg. 50, H. 2, S. 94–100.
- Gilsanz, V. (1998): Bone density in children: a review of the available techniques and indications. In: Eur J Radiol, Jg. 26, H. 2, S. 177–182.
- Gilsanz, V.; Roe, T. F.; Mora, S.; Costin, G.; Goodman, W. G. (1991): Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty. In: N Engl J Med, Jg. 325, H. 23, S. 1597–1600.
- Girardin, E.; Favre, L.; Vallotton, M. B.; Paunier, L. (1986): Familial Bartter's syndrome: report of a case with early manifestations and persistent hypercalciuria. In: Helvetica paediatrica acta, Jg. 41, H. 3, S. 221–228.
- Glastre, C.; Braillon, P.; David, L.; Cochat, P.; Meunier, P. J.; Delmas, P. D. (1990): Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy x-ray absorptiometry in normal children: correlations with growth parameters. In: J Clin Endocrinol Metab, Jg. 70, H. 5, S. 1330–1333.
- Gluer, C. C.; Genant, H. K. (1989): Impact of marrow fat on accuracy of quantitative CT. In: J Comput Assist Tomogr, Jg. 13, H. 6, S. 1023–1035.
- Gluer, C. C.; Wu, C. Y.; Genant, H. K. (1993): Broadband ultrasound attenuation signals depend on trabecular orientation: an in vitro study. In: Osteoporos Int, Jg. 3, H. 4, S. 185–191.
- Godfrey, K.; Walker-Bone, K.; Robinson, S.; Taylor, P.; Shore, S.; Wheeler, T.; Cooper, C. (2001): Neonatal bone mass: influence of parental birthweight, maternal smoking, body composition, and activity during pregnancy. In: Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, Jg. 16, H. 9, S. 1694–1703.
- Goulding, Ailsa; Grant, Andrea M.; Williams, Sheila M. (2005): Bone and body composition of children and adolescents with repeated forearm fractures. In: Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, Jg. 20, H. 12, S. 2090–2096.
- Gowen, M.; Mundy, G. R. (1986): Actions of recombinant interleukin 1, interleukin 2, and interferon-gamma on bone resorption in vitro. In: Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950), Jg. 136, H. 7, S. 2478–2482.
- Graham, Simon; Gamie, Zakareya; Polyzois, Ioannis; Narvani, Amir Ali; Tzafetta, Kallirroï; Tsiridis, Evgenios et al. (2009): Prostaglandin EP2 and EP4 receptor agonists in bone formation and bone healing: In vivo and in vitro evidence. In: Expert opinion on investigational drugs, Jg. 18, H. 6, S. 746–766.

- Greulich, WW.; Pyle, SI. (1959): Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford: Stanford University Press.
- Guglielmi, G.; Schneider, P.; Lang, T. F.; Giannatempo, G. M.; Cammisa, M.; Genant, H. K. (1997): Quantitative computed tomography at the axial and peripheral skeleton. In: *Eur Radiol*, Jg. 7, H. 10, S. 32–42.
- Gupton, A; Thompson, L; Arnason, R C; Dalke, S; Ashcroft, T (1995): Pregnant women and smoking. In: *The Canadian nurse*, Jg. 91, H. 7, S. 26–30.
- Hack, M; Taylor, H G; Klein, N; Eiben, R; Schatschneider, C; Mercuri-Minich, N (1994): School-age outcomes in children with birth weights under 750 g. In: *The New England journal of medicine*, Jg. 331, H. 12, S. 753–759.
- Hack, M; Wilson-Costello, D; Friedman, H; Taylor, G H; Schluchter, M; Fanaroff, A A (2000): Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g: 1992-1995. In: *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, Jg. 154, H. 7, S. 725–731.
- Hack, Maureen; Schluchter, Mark; Cartar, Lydia; Rahman, Mahboob; Cuttler, Leona; Borawski, Elaine (2003): Growth of very low birth weight infants to age 20 years. In: *Pediatrics*, Jg. 112, H. 1 Pt 1, S. e30-8.
- Halaba, Z.; Pluskiewicz, W. (1997): The assessment of development of bone mass in children by quantitative ultrasound through the proximal phalanxes of the hand. In: *Ultrasound Med Biol*, Jg. 23, H. 9, S. 1331–1335.
- Hangartner, T. N.; Gilsanz, V. (1996): Evaluation of cortical bone by computed tomography. In: *J Bone Miner Res*, Jg. 11, H. 10, S. 1518–1525.
- Hangartner, T. N.; Johnston, C. C. (1990): Influence of fat on bone measurements with dual-energy absorptiometry. In: *Bone Miner*, Jg. 9, H. 1, S. 71–81.
- Hartke, I. (2005): Wachstum frühgeborener Kinder bis zum Vorschulalter. Dissertation. Betreut von Prof. Dr. med. Rolf Felix Maier. Marburg. Philipps-Universität Marburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin.
- Hartke, J. R.; Lundy, M. W. (2001): Bone anabolic therapy with selective prostaglandin analogs. In: *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*, Jg. 2, H. 1, S. 25–31.
- Hirata, T; Bosque, E (1998): When they grow up: the growth of extremely low birth weight (< or = 1000 gm) infants at adolescence. In: *The Journal of pediatrics*, Jg. 132, H. 6, S. 1033–1035.
- Hosking, D.; Chilvers, C. E.; Christiansen, C.; Ravn, P.; Wasnich, R.; Ross, P. et al. (1998): Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. In: *The New England journal of medicine*, Jg. 338, H. 8, S. 485–492.
- Hylndstrup, L.; Jorgensen, J. T.; Sorensen, T. K.; Baeksgaard, L. (2001): Response of cortical bone to antiresorptive treatment. In: *Calcified tissue international*, Jg. 68, H. 3, S. 135–139.
- Iki, M.; Kajita, E.; Mitamura, S.; Nishino, H.; Yamagami, T.; Nagahama, N. (1999): Precision of quantitative ultrasound measurement of the heel bone and effects of ambient temperature on the parameters. In: *Osteoporos Int*, Jg. 10, H. 6, S. 462–467.

Jee, W. S.; Frost, H. M. (1992): Skeletal adaptations during growth. In: Triangle, Jg. 31, H. 2/3, S. 77–88.

Jones, C. A.; Bowden, L. S.; Watling, R.; Ryan, S. W.; Judd, B. A. (2001): Hypercalciuria in ex-preterm children, aged 7-8 years. In: Pediatric nephrology (Berlin, Germany), Jg. 16, H. 8, S. 665–671.

Kawaguchi, H.; Pilbeam, C. C.; Harrison, J. R.; Raisz, L. G. (1995): The role of prostaglandins in the regulation of bone metabolism. In: Clinical orthopaedics and related research, H. 313, S. 36–46.

Ke, Hua Zhu; Crawford, D. Todd; Qi, Hong; Simmons, Hollis A.; Owen, Thomas A.; Paralkar, Vishwas M. et al. (2006): A nonprostanoid EP4 receptor selective prostaglandin E₂ agonist restores bone mass and strength in aged, ovariectomized rats. In: Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, Jg. 21, H. 4, S. 565–575.

Kitchen, W H; Doyle, L W; Ford, G W; Callanan, C (1992): Very low birth weight and growth to age 8 years. I: Weight and height. In: American journal of diseases of children (1960), Jg. 146, H. 1, S. 40–45. Klaus, G.; Paschen, C.; Wuster, C.; Kovacs, G. T.; Barden, J.; Mehls, O.; Scharer, K. (1998): Weight-/height-related bone mineral density is not reduced after renal transplantation. In: Pediatric nephrology, Jg. 12, H. 5, S. 343–348.

Köckerling, A.; Reinalter, S. C.; Seyberth, H. W. (1996): Impaired response to furosemide in hyperprostaglandin E syndrome: evidence for a tubular defect in the loop of Henle. In: The Journal of pediatrics, Jg. 129, H. 4, S. 519–528.

Koo, W. W.; Hockman, E. M. (2000): Physiologic predictors of lumbar spine bone mass in neonates. In: Pediatr Res, Jg. 48, H. 4, S. 485–489.

Koo, W. W.; Walters, J.; Bush, A. J. (1995): Technical considerations of dual-energy X-ray absorptiometry-based bone mineral measurements for pediatric studies. In: J Bone Miner Res, Jg. 10, H. 12, S. 1998–2004.

Kotzki, P. O.; Buyck, D.; Hans, D.; Thomas, E.; Bonnel, F.; Favier, F. et al. (1994): Influence of fat on ultrasound measurements of the os calcis. In: Calcif Tissue Int, Jg. 54, H. 2, S. 91–95.

Kroger, H.; Kotaniemi, A.; Vainio, P.; Alhava, E. (1992): Bone densitometry of the spine and femur in children by dual-energy x-ray absorptiometry. In: Bone Miner, Jg. 17, H. 1, S. 75–85.

Kromeyer-Hauschild, K.; Wabitsch, M.; Kunze, D.; Geller, F.; Geiß, H. C.; Hesse, V. et al. (2001): Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. In: Monatsschrift Kinderheilkunde, Jg. 149, H. 8, S. 807–818.

Kurl, S.; Heinonen, K.; Lansimies, E.; Launiala, K. (1998): Determinants of bone mineral density in prematurely born children aged 6-7 years. In: Acta paediatrica, Jg. 87, H. 6, S. 650–653.

Lang, F.; Rehwald, W. (1992): Potassium channels in renal epithelial transport regulation. In: Physiological reviews, Jg. 72, H. 1, S. 1–32.

- Lappe, J. M.; Stegman, M.; Davies, K. M.; Barber, S.; Recker, R. R. (2000): A prospective study of quantitative ultrasound in children and adolescents. In: *J Clin Densitom*, Jg. 3, H. 2, S. 167–175.
- Laval-Jeantet, A. M.; Bergot, C.; Carroll, R.; Garcia-Schaefer, F. (1983): Cortical bone senescence and mineral bone density of the humerus. In: *Calcif Tissue Int*, Jg. 35, H. 3, S. 268–272.
- Lazenby, R. (1995): Brief communication: non-circular geometry and radiogrammetry of the second metacarpal. In: *Am J Phys Anthropol*, Jg. 97, H. 3, S. 323–327.
- Leonard, M. B.; Shults, J.; Elliott, D. M.; Stallings, V. A.; Zemel, B. S. (2004): Interpretation of whole body dual energy X-ray absorptiometry measures in children: comparison with peripheral quantitative computed tomography. In: *Bone*, Jg. 34, H. 6, S. 1044–1052.
- Leonhardt, A.; Timmermanns, G.; Roth, B.; Seyberth, H. W. (1992): Calcium homeostasis and hypercalciuria in hyperprostaglandin E syndrome. In: *The Journal of pediatrics*, Jg. 120, H. 4 Pt 1, S. 546–554.
- Lequin, M. H.; van Rijn, R. R.; Robben, S. G.; Hop, W. C.; van Kuijk, C. (2000): Normal values for tibial quantitative ultrasonometry in caucasian children and adolescents (aged 6 to 19 years). In: *Calcif Tissue Int*, Jg. 67, H. 2, S. 101–105.
- Li, M.; Healy, D. R.; Li, Y.; Simmons, H. A.; Crawford, D. T.; Ke, H. Z. et al. (2005): Osteopenia and impaired fracture healing in aged EP4 receptor knockout mice. In: *Bone*, Jg. 37, H. 1, S. 46–54.
- Li, M.; Thompson, D. D.; Paralkar, V. M. (2007): Prostaglandin E(2) receptors in bone formation. In: *International orthopaedics*, Jg. 31, H. 6, S. 767–772.
- Li, Mei; Ke, Hua Zhu; Qi, Hong; Healy, David R.; Li, Yan; Crawford, D. Todd et al. (2003): A novel, non-prostanoid EP2 receptor-selective prostaglandin E₂ agonist stimulates local bone formation and enhances fracture healing. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, Jg. 18, H. 11, S. 2033–2042.
- Lochmuller, E. M.; Miller, P.; Burklein, D.; Wehr, U.; Rambeck, W.; Eckstein, F. (2000): In situ femoral dual-energy X-ray absorptiometry related to ash weight, bone size and density, and its relationship with mechanical failure loads of the proximal femur. In: *Osteoporos Int*, Jg. 11, H. 4, S. 361–367.
- Lu, P. W.; Briody, J. N.; Ogle, G. D.; Morley, K.; Humphries, I. R.; Allen, J. et al. (1994): Bone mineral density of total body, spine, and femoral neck in children and young adults: a cross-sectional and longitudinal study. In: *J Bone Miner Res*, Jg. 9, H. 9, S. 1451–1458.
- Lu, P. W.; Cowell, C. T.; L. Loyd-Jones SA; Briody, J. N.; Howman-Giles, R. (1996): Volumetric bone mineral density in normal subjects, aged 5-27 years. In: *J Clin Endocrinol Metab*, Jg. 81, H. 4, S. 1586–1590.
- Ma, Deqiong; Jones, Graeme (2003): The association between bone mineral density, metacarpal morphometry, and upper limb fractures in children: a population-based case-control study. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, Jg. 88, H. 4, S. 1486–1491.

- Machwate, M.; Harada, S.; Leu, C. T.; Seedor, G.; Labelle, M.; Gallant, M. et al. (2001): Prostaglandin receptor EP(4) mediates the bone anabolic effects of PGE(2). In: *Molecular pharmacology*, Jg. 60, H. 1, S. 36–41.
- Mackie, F. E.; Hodson, E. M.; Roy, L. P.; Knight, J. F. (1996): Neonatal Bartter syndrome--use of indomethacin in the newborn period and prevention of growth failure. In: *Pediatric nephrology*, Jg. 10, H. 6, S. 756–758.
- Maierhofer, W. J.; Gray, R. W.; Cheung, H. S.; Lemann, J. (1983): Bone resorption stimulated by elevated serum 1,25-(OH)₂-vitamin D concentrations in healthy men. In: *Kidney international*, Jg. 24, H. 4, S. 555–560.
- Malich, A.; Boettcher, J.; Pfeil, A.; Sauner, D.; Heyne, J. P.; Petrovitch, A. et al. (2004): The impact of technical conditions of X-ray imaging on reproducibility and precision of digital computer-assisted X-ray radiogrammetry (DXR). In: *Skeletal radiology*, Jg. 33, H. 12, S. 698–703.
- Malich, A.; Freesmeyer, M. G.; Mentzel, H. J.; Sauner, D.; Boettcher, J.; Petrovitch, A. et al. (2003): Normative values of bone parameters of children and adolescents using digital computer-assisted radiogrammetry (DXR). In: *Journal of clinical densitometry*, Jg. 6, H. 2, S. 103–111.
- Manolagas, S. C. (2000): Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. In: *Endocrine reviews*, Jg. 21, H. 2, S. 115–137.
- McCredie, D. A.; Rotenberg, E.; Williams, A. L. (1974): Hypercalciuria in potassium-losing nephropathy: a variant of Bartter's syndrome. In: *Australian paediatric journal*, Jg. 10, H. 5, S. 286–295.
- Mentzel, H. J.; John, U.; Boettcher, J.; Malich, A.; Pfeil, A.; Vollandt, R. et al. (2005): Evaluation of bone-mineral density by digital X-ray radiogrammetry (DXR) in pediatric renal transplant recipients. In: *Pediatric radiology*, Jg. 35, H. 5, S. 489–494.
- Mentzel, H.J.; Malich, A.; Kunze, C.; Kramer, A.; Pfeil, A.; Böttcher, J. et al. (2007): Digitale Radiogrammetrie (DXR) - Referenzwerte der Knochenminderdichte für Kinder und Jugendliche. In: *Monatsschrift Kinderheilkunde*, Jg. 155, H. 1, S. 7.
- Mohr, A.; Barkmann, R.; Mohr, C.; Romer, F. W.; Schmidt, C.; Heller, M.; Gluer, C. C. (2004): [Quantitative ultrasound for the diagnosis of osteoporosis]. In: *Rofo*, Jg. 176, H. 4, S. 610–617.
- Msall, M E; Buck, G M; Rogers, B T; Merke, D; Catanzaro, N L; Zorn, W A (1991): Risk factors for major neurodevelopmental impairments and need for special education resources in extremely premature infants. In: *The Journal of pediatrics*, Jg. 119, H. 4, S. 606–614.
- Nayak, S.; Olkin, I.; Liu, H.; Grabe, M.; Gould, M. K.; Allen, I. E. et al. (2006): Meta-analysis: accuracy of quantitative ultrasound for identifying patients with osteoporosis. In: *Ann Intern Med*, Jg. 144, H. 11, S. 832–841.
- Nelson, D. A.; Koo, W. W. (1999): Interpretation of absorptiometric bone mass measurements in the growing skeleton: issues and limitations. In: *Calcified tissue international*, Jg. 65, H. 1, S. 1–3.

- Neu, C. M.; Manz, F.; Rauch, F.; Merkel, A.; Schönau, E. (2001): Bone densities and bone size at the distal radius in healthy children and adolescents: a study using peripheral quantitative computed tomography. In: *Bone*, Jg. 28, H. 2, S. 227–232.
- Nielsen, S. P. (2001): The metacarpal index revisited: a brief overview. In: *Journal of clinical densitometry*, Jg. 4, H. 3, S. 199–207.
- Njeh, C. F.; Boivin, C. M.; Langton, C. M. (1997a): The role of ultrasound in the assessment of osteoporosis: a review. In: *Osteoporos Int*, Jg. 7, H. 1, S. 7–22.
- Njeh, C. F.; Fuerst, T.; Hans, D.; Blake, G. M.; Genant, H. K. (1999): Radiation exposure in bone mineral density assessment. In: *Appl Radiat Isot*, Jg. 50, H. 1, S. 215–236.
- Njeh, C. F.; Samat, S. B.; Nightingale, A.; McNeil, E. A.; Boivin, C. M. (1997b): Radiation dose and in vitro precision in paediatric bone mineral density measurement using dual X-ray absorptiometry. In: *Br J Radiol*, Jg. 70, H. 835, S. 719–727.
- Nüsing, Rolf M.; Treude, Antje; Weissenberger, Christian; Jensen, Boye; Bek, Martin; Wagner, Charlotte et al. (2005): Dominant role of prostaglandin E₂ EP4 receptor in furosemide-induced salt-losing tubulopathy: a model for hyperprostaglandin E syndrome/antenatal Bartter syndrome. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, Jg. 16, H. 8, S. 2354–2362.
- Ontell, F. K.; Ivanovic, M.; Ablin, D. S.; Barlow, T. W. (1996): Bone age in children of diverse ethnicity. In: *AJR*, Jg. 167, H. 6, S. 1395–1398.
- O'Shea, T M; Klinepeter, K L; Goldstein, D J; Jackson, B W; Dillard, R G (1997): Survival and developmental disability in infants with birth weights of 501 to 800 grams, born between 1979 and 1994. In: *Pediatrics*, Jg. 100, H. 6, S. 982–986.
- Pacifici, R.; Rothstein, M.; Rifas, L.; Lau, K. H.; Baylink, D. J.; Avioli, L. V.; Hruska, K. (1990): Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting idiopathic hypercalciuria. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, Jg. 71, H. 1, S. 138–145.
- Parfitt, A. M. (1998): A structural approach to renal bone disease. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, Jg. 13, H. 8, S. 1213–1220.
- Parfitt, A. Michael (2003): Renal bone disease: a new conceptual framework for the interpretation of bone histomorphometry. In: *Current opinion in nephrology and hypertension*, Jg. 12, H. 4, S. 387–403.
- Penido, Maria-Goretti Moreira Guimarães; Lima, Eleonora Moreira; Marino, Viviane Santuari Parizotto; Tupinambá, Ana-Luiza Fialho; França, Anderson; Souto, Marcelo Ferraz Oliveira (2003): Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis. In: *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, Jg. 18, H. 2, S. 133–139.
- Penido, Maria-Goretti Moreira Guimarães; Lima, Eleonora Moreira; Souto, Marcelo Ferraz Oliveira; Marino, Viviane Santuari Parizotto; Tupinambá, Ana-Luiza Fialho; França, Anderson (2006): Hypocitraturia: a risk factor for reduced bone mineral density in idiopathic hypercalciuria? In: *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, Jg. 21, H. 1, S. 74–78.

- Peralta-Carcelen, M.; Jackson, D. S.; Goran, M. I.; Royal, S. A.; Mayo, M. S.; Nelson, K. G. (2000): Growth of adolescents who were born at extremely low birth weight without major disability. In: *The Journal of pediatrics*, Jg. 136, H. 5, S. 633–640.
- Piecuch, R E; Leonard, C H; Cooper, B A; Sehring, S A (1997): Outcome of extremely low birth weight infants (500 to 999 grams) over a 12-year period. In: *Pediatrics*, Jg. 100, H. 4, S. 633–639.
- Pietschmann, F.; Breslau, N. A.; Pak, C. Y. (1992): Reduced vertebral bone density in hypercalciuric nephrolithiasis. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, Jg. 7, H. 12, S. 1383–1388.
- Pötzsch, S. (2004): Knochenstatusanalyse mi Kindes- und Jugendalter mittels digitaler X-Ray-Radiogrammetrie (DXR). Dissertation. Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Fachbereich Kinderheilkunde
- Prié, Dominique; Huart, Virginie; Bakouh, Naziha; Planelles, Gabrielle; Dellis, Olivier; Gérard, Bénédicte et al. (2002): Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the type 2a sodium-phosphate cotransporter. In: *The New England journal of medicine*, Jg. 347, H. 13, S. 983–991.
- Proesmans, W. (1997): Bartter syndrome and its neonatal variant. In: *European journal of pediatrics*, Jg. 156, H. 9, S. 669–679.
- Proesmans, W.; Massa, G.; Vanderschueren-Lodeweyckx, M. (1988): Growth from birth to adulthood in a patient with the neonatal form of Bartter syndrome. In: *Pediatric nephrology*, Jg. 2, H. 2, S. 205–209.
- Raisz, Lawrence G.; Woodiel, Florence N. (2003): Effects of selective prostaglandin EP2 and EP4 receptor agonists on bone resorption and formation in fetal rat organ cultures. In: *Prostaglandins & other lipid mediators*, Jg. 71, H. 3-4, S. 287–292.
- Rauch, F.; Neu, C.; Manz, F.; Schönau, E. (2001): The development of metaphyseal cortex--implications for distal radius fractures during growth. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, Jg. 16, H. 8, S. 1547–1555.
- Rauch, F.; Schönau, E. (2001): Changes in bone density during childhood and adolescence: an approach based on bone's biological organization. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, Jg. 16, H. 4, S. 597–604.
- Rauch, F.; Schönau, E. (2002): Skeletal development in premature infants: a review of bone physiology beyond nutritional aspects. In: *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, Jg. 86, H. 2, S. F82-5.
- Reed, M. R.; Murray, J. R.; Abdy, S. E.; Francis, R. M.; McCaskie, A. W. (2004): The use of digital X-ray radiogrammetry and peripheral dual energy X-ray absorptiometry in patients attending fracture clinic after distal forearm fracture. In: *Bone*, Jg. 34, H. 4, S. 716–719.
- Reusz, G. S.; Szabo, A. J.; Peter, F.; Kenesei, E.; Sallay, P.; Latta, K. et al. (2000): Bone metabolism and mineral density following renal transplantation. In: *Archives of disease in childhood*, Jg. 83, H. 2, S. 146–151.

- Richardson, M. L.; Pozzi-Mucelli, R. S.; Kanter, A. S.; Kolb, F. O.; Ettinger, B.; Genant, H. K. (1986): Bone mineral changes in primary hyperparathyroidism. In: Skeletal radiology, Jg. 15, H. 2, S. 85–95.
- Rigo J. (2006): Nutritional needs of premature infants: current issues. In: J of Pediatrics, Jg. 149, H. 5 Suppl, S. S80-8.
- Rodriguez-Soriano, J.; Vallo, A.; Aguirre, M. (2005): Bone mineral density and bone turnover in patients with Bartter syndrome. In: Pediatric nephrology, Jg. 20, H. 8, S. 1120–1125.
- Rosholm, A.; Hyldstrup, L.; Backsgaard, L.; Grunkin, M.; Thodberg, H. H. (2001): Estimation of bone mineral density by digital X-ray radiogrammetry: theoretical background and clinical testing. In: Osteoporosis international, Jg. 12, H. 11, S. 961–969.
- Ross, G; Lipper, E G; Auld, P A (1990): Growth achievement of very low birth weight premature children at school age. In: The Journal of pediatrics, Jg. 117, H. 2 Pt 1, S. 307–309.
- Royer, P.; Delataire, R.; Mathieu, H.; Gabilan, J. C.; Raynaud, C.; Pasqualini, J. R. et al. (1964): L'hypokaliemie chronique idiopathique avec hyperkaliurie de l'enfant. In: Revue francaise d'etudes cliniques et biologiques, Jg. 9, S. 61–87.
- Rüth, Eva-Maria; Weber, Lutz T.; Schönau, Eckhard; Wunsch, Rainer; Seibel, Markus J.; Feneberg, Reinhard et al. (2004): Analysis of the functional muscle-bone unit of the forearm in pediatric renal transplant recipients. In: Kidney international, Jg. 66, H. 4, S. 1694–1706.
- Schönau, E.; Frost, H. M. (2002): The "muscle-bone unit" in children and adolescents. In: Calcified tissue international, Jg. 70, H. 5, S. 405–407.
- Schönau, E.; Saggese, G.; Peter, F.; Baroncelli, G. I.; Shaw, N. J.; Crabtree, N. J. et al. (2004): From bone biology to bone analysis. In: Horm Res, Jg. 61, H. 6, S. 257–269.
- Schönau, E. (1998a): Problems of bone analysis in childhood and adolescence. In: Pediatr Nephrol, Jg. 12, H. 5, S. 420–429.
- Schönau, E. (1998b): Problems of bone analysis in childhood and adolescence. In: Pediatric nephrology, Jg. 12, H. 5, S. 420–429.
- Schönau, E.; Radermacher, A.; Wentzlik, U.; Klein, K.; Michalk, D. (1994): The determination of ultrasound velocity in the os calcis, thumb and patella during childhood. In: Eur J Pediatr, Jg. 153, H. 4, S. 252–256.
- Schulzke, S. M.; Trachsel, D.; Patole, S. K. (2007): Physical activity programs for promoting bone mineralization and growth in preterm infants. In: Cochrane database of systematic reviews (Online), H. 2, S. CD005387.
- Schurman, Scott J.; Bergstrom, William H.; Shoemaker, Lawrence R.; Welch, Thomas R. (2004): Angiotensin II reduces calcium uptake into bone. In: Pediatric nephrology (Berlin, Germany), Jg. 19, H. 1, S. 33–35.
- Schwaderer, Andrew L.; Cronin, Robert; Mahan, John D.; Bates, Carlton M. (2008a): Low bone density in children with hypercalciuria and/or nephrolithiasis. In: Pediatric nephrology (Berlin, Germany), Jg. 23, H. 12, S. 2209–2214.

Schwaderer, Andrew L.; Cronin, Robert; Mahan, John D.; Bates, Carlton M. (2008b): Low bone density in children with hypercalciuria and/or nephrolithiasis. In: *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany), Jg. 23, H. 12, S. 2209–2214.

Seidel, C.; Reinalter, S.; Seyberth, H. W.; Schärer, K. (1995): Pre-pubertal growth in the hyperprostaglandin E syndrome. In: *Pediatric nephrology*, Jg. 9, H. 6, S. 723–728.

Seidel, C.; Schaefer, F.; Schärer, K. (1993): Body growth in urinary tract malformations. In: *Pediatric nephrology*, Jg. 7, H. 2, S. 151–155.

Seyberth, H. W.; Königer, S. J.; Rascher, W.; Kühl, P. G.; Schweer, H. (1987): Role of prostaglandins in hyperprostaglandin E syndrome and in selected renal tubular disorders. In: *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany), Jg. 1, H. 3, S. 491–497.

Seyberth, H. W.; Rascher, W.; Schweer, H.; Kühl, P. G.; Mehls, O.; Schärer, K. (1985): Congenital hypokalemia with hypercalciuria in preterm infants: a hyperprostaglandinuric tubular syndrome different from Bartter syndrome. In: *The Journal of pediatrics*, Jg. 107, H. 5, S. 694–701.

Shoemaker, L.; Welch, T. R.; Bergstrom, W.; Abrams, S. A.; Yergey, A. L.; Vieira, N. (1993): Calcium kinetics in the hyperprostaglandin E syndrome. In: *Pediatric research*, Jg. 33, H. 1, S. 92–96.

Shoemaker, L. R.; Bergstrom, W.; Ragosta, K.; Welch, T. R. (1998): Humoral factor in children with neonatal Bartter syndrome reduces bone calcium uptake in vitro. In: *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany), Jg. 12, H. 5, S. 371–376.

Simopoulos, A. P. (1979): Growth characteristics in patients with Bartter's syndrome. In: *Nephron*, Jg. 23, H. 2-3, S. 130–135.

Skaggs, D. L.; Loro, M. L.; Pitukcheewanont, P.; Tolo, V.; Gilsanz, V. (2001): Increased body weight and decreased radial cross-sectional dimensions in girls with forearm fractures. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, Jg. 16, H. 7, S. 1337–1342.

Spadaro, J. A.; Werner, F. W.; Brenner, R. A.; Fortino, M. D.; Fay, L. A.; Edwards, W. T. (1994): Cortical and trabecular bone contribute strength to the osteopenic distal radius. In: *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*, Jg. 12, H. 2, S. 211–218.

Stettner E (1931): Ossifikationsstudien am Handskelett. III. Die "physiologische Osteoporose". In: *Z Kinderheilk*, Jg. 52, H. 1.

Suzawa, T.; Miyaura, C.; Inada, M.; Maruyama, T.; Sugimoto, Y.; Ushikubi, F. et al. (2000): The role of prostaglandin E receptor subtypes (EP1, EP2, EP3, and EP4) in bone resorption: an analysis using specific agonists for the respective EPs. In: *Endocrinology*, Jg. 141, H. 4, S. 1554–1559.

Takeuchi, T.; Tanaka, D.; Saikawa, N.; Satoh, H.; Iwasaki, J.; Inoue, M. et al. (2001): Growth and endocrine function during school age in very low-birth weight infants. In: *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*, Jg. 43, H. 2, S. 128–133.

Tasca, Andrea; Dalle Carbonare, Luca; Nigro, Filippo; Giannini, Sandro (2009): Bone disease in patients with primary hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. In: *Urology*, Jg. 74, H. 1, S. 22–27.

Tothill, P.; Hannan, W. J.; Cowen, S.; Freeman, C. P. (1997): Anomalies in the measurement of changes in total-body bone mineral by dual-energy X-ray absorptiometry during weight change. In: *J Bone Miner Res*, Jg. 12, H. 11, S. 1908–1921.

Trygstad, C. W.; Mangos, J. A.; Bloodworth, J. rM.J.; Lobeck, C. C. (1969): A sibship with Bartter's syndrome: failure of total adrenalectomy to correct the potassium wasting. In: *Pediatrics*, Jg. 44, H. 2, S. 234–242.

Uttley, W. S.; Paxton, J.; Thistlethwaite, D. (1972): Urinary concentrating ability and growth failure in urinary tract disorders. In: *Archives of disease in childhood*, Jg. 47, H. 253, S. 436–441.

van Rijn, R. R.; Grootfaam, D. S.; Lequin, M. H.; Boot, A. M.; van, Beek R D.; Hop, W. C.; van Kuijk, C. (2004): Digital radiogrammetry of the hand in a pediatric and adolescent Dutch Caucasian population: normative data and measurements in children with inflammatory bowel disease and juvenile chronic arthritis. In: *Calcified tissue international*, Jg. 74, H. 4, S. 342–350.

Venkataraman, P. S.; Ahluwalia, B. W. (1992): Total bone mineral content and body composition by x-ray densitometry in newborns. In: *Pediatrics*, Jg. 90, H. 5, S. 767–770.

Vezzoli, Giuseppe; Rubinacci, Alessandro; Bianchin, Cristiana; Arcidiacono, Teresa; Giambona, Salvatore; Mignogna, Giovanna et al. (2003): Intestinal calcium absorption is associated with bone mass in stone-forming women with idiopathic hypercalciuria. In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, Jg. 42, H. 6, S. 1177–1183.

Vogel M und Delling G. (1992): *Pathomorphologie der Osteoporose*. Herausgegeben von Schild HH und Heller M. Stuttgart. In: *Osteoporose*.

Vohr, B R; Wright, L L; Dusick, A M; Mele, L; Verter, J; Steichen, J J et al. (2000): Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. In: *Pediatrics*, Jg. 105, H. 6, S. 1216–1226.

Vuolteenaho, Katriina; Moilanen, Teemu; Moilanen, Eeva (2008): Non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2 and the bone healing process. In: *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, Jg. 102, H. 1, S. 10–14.

Weisinger, J. R. (1999): Bone loss in hypercalciuria: cause or consequence? In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, Jg. 33, H. 1, S. xlv–xlvi.

Weisinger, J. R.; Alonzo, E.; Bellorín-Font, E.; Blasini, A. M.; Rodriguez, M. A.; Paz-Martínez, V.; Martinis, R. (1996): Possible role of cytokines on the bone mineral loss in idiopathic hypercalciuria. In: *Kidney international*, Jg. 49, H. 1, S. 244–250.

Wenzler, M. (2003): Normwerte und Validierung der Digitalen Radiogrammetrie (DXR) von Hand und Unterarm zur Messung der Knochendichte und

- Kortikalisstruktur. Dissertation. Betreut von Prof. Dr. med. Christian Wüster. Heidelberg. Universität Heidelberg, Innere Medizin / Endokrinologie.
- West, C. D.; Smith, W. C. (1956): An attempt to elucidate the cause of growth retardation in renal disease. In: A, Jg. 91, H. 5, S. 460–476.
- Williams, W. J.; Shoemaker, L. R.; Schurman, S. J.; Welch, T. R.; Bergstrom, W. H. (1999): Conjunctive effects of fibroblast growth factor and glycosaminoglycan on bone metabolism in neonatal bartter syndrome. In: Pediatric research, Jg. 45, H. 5 Pt 1, S. 726–732.
- Yoshida, Keiji; Oida, Hiroji; Kobayashi, Takuya; Maruyama, Takayuki; Tanaka, Masaharu; Katayama, Teruaki et al. (2002): Stimulation of bone formation and prevention of bone loss by prostaglandin E EP4 receptor activation. In: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Jg. 99, H. 7, S. 4580–4585.
- Zagzebski, J. A.; Rossman, P. J.; Mesina, C.; Mazess, R. B.; Madsen, E. L. (1991): Ultrasound transmission measurements through the os calcis. In: Calcif Tissue Int, Jg. 49, H. 2, S. 107–111.
- Zerwekh, Joseph E. (2008): Bone disease and idiopathic hypercalciuria. In: Seminars in nephrology, Jg. 28, H. 2, S. 133–142.

Abkürzungsverzeichnis

a.D.	anno Domini
b-FGF	basic fibroblast growth factor
BMC	bone mineral content
BMD	Bone mineral density
BMI	body mass index
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BUA	Breitband-Ultraschall-Abschwächung
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CSMI	cross sectional moment of inertia
dB	Dezibel
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
DXR	Digitale Radiogrammetrie
FG	Frühgeborene
HPS	Hyperprostaglandin-E-Syndrom
IL	Interleukin
ISCD	international society for clinical densitometry
IVH	Intraventrikuläre Hirnblutung
LWS	Lendenwirbelsäule
MCI	Metacarpalindex
MHZ	Megahertz
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
PGE	Prostaglandin E
PTH	Parathormon
QCT	Quantitative Computertomographie
QUS	Quantitativer Ultraschall
Re	endostaler Radius
ROI	region of interest
ROMK	renal outer medullary potassium channel
Rp	periostaler Radius
SD	standard deviation
SDS	standard deviation score

Sv	Sievert
T	Kortikalisdicke
TBLH	total body less head
Tr	radiale Kortikalisdicke
Tu	ulnare Kortikalisdicke
UTG	Ultraschalltransmissionsgeschwindigkeitsmessung
VPA	cortical volume per area
W	Breite des Knochenquerschnitts

Anhang

I Meine akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Arnold	Happle	Mutters
Aumüller	Hellinger	Oertel
Bach	Hesse	Remschmidt
Barth	Hofmann	Renz
Basler	Jungclas	Schäfer
Baum	Kern	Schmidt
Becker	Klaus	Seitz
Cetin	Klenk	Seyberth
Christiansen	Klose	Suske
Daut	Koolman	Töllner ₁
Eilers	Krieg	Vohland
Feuser	Kroll	Weihe
Geus	Lammel	Werner
Görg	Lang	Westermann
Gotzen	Maier	Wulf
Griss	Maisch	
Gudermann	Moll	

1 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin; Fulda

Meine weiteren akademischen Lehrer waren die Damen und Herren:

Scheufele₁
 Basting₁
 Corcilus₁
 Morna₂
 Rühlmann₃
 Lorenz₄
 Simic-Schleicher₃
 Neudeck₃

- 1 Chirurgische Gemeinschaftspraxis, Dieburg
- 2 Central Regional Hospital, Cape Coast, Ghana
- 3 Klinikum Bremen-Nord, Bremen
- 4 Klinikum Bremen-Mitte, Bremen

II Danksagung

Mein besonderer Dank gilt in erster Linie allen Kindern, die an dieser Studie teilgenommen haben.

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. G. Klaus für sein Vertrauen und die Überlassung der Arbeit. Vor allem aber über die ausdauernde Unterstützung während der Planung, Durchführung und Auswertung über die vielen Jahre, die es braucht eine solche Dissertation neben dem Beruf fertig zu stellen. Herrn Dr. Stephan Reinalter gilt mein Dank für die Unterstützung während der Planungsphase. Hierfür möchte ich mich auch bei Prof. Dr. C. Wüster bedanken.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. Klingmüller für die Unterstützung im Rahmen der Knochenalterbestimmung bedanken.

Ganz besonderer Dank gilt Ines Hartke, die mir Daten aus Ihrem Patientenkollektiv zur Bildung der Kontrollgruppe überlassen hat.

Vor allem möchte ich aber meiner Familie und insbesondere meiner Frau Heike van Wasen danken. Ohne Sie und Ihre Unterstützung hätte ich diese Arbeit nicht beenden können. Danke für die Motivation, aufmunternden Worte und dass Du mir den Rücken frei gehalten hast. Besonderer Dank geht auch an meinen Vater, der stets ein toller Motivator war und auch den noch so kleinen Rechtschreibfehler gefunden hat. Es bedrückt mich sehr, dass er den Abschluss meiner Dissertation nicht mehr miterleben konnte.

III Ethikkommission

Zur Vorlage an die Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung des Fachbereiches Humanmedizin der Philipps Universität

A Formales

1. Bezeichnung des Vorhabens

Knochendichtemessung bei Kindern: Querschnittsstudie über die Knochendichte bei Kindern mit Salzverlust-Tubulopathie und Hyperkalziurie, (Hyper-Prostaglandin-E-Syndrom) Kindern mit Salzverlust-Tubulopathie ohne Hyperkalziurie (Gitelmann-Syndrom, klassisches Bartter-Syndrom), ehemaligen Frühgeborenen und gesunden Kindern.

2. Verantwortlicher Leiter des Vorhabens

PD Dr. med. G. Klaus: Universitäts-Kinderklinik Marburg

3. Auftraggeber: Keine

4. Sonstige Untersucher:

Herrn Professor Dr. med. Klingmüller (Abteilung für Kinderradiologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg),

Dr. S. Reinalter (Universitäts-Kinderklinik Marburg)

Prof. Dr. C. Wüster (Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz)

5. Finanzierung: gegebenenfalls öffentliche Drittmittel der Universitäts-Kinderklinik Marburg

6. Das Projekt wird **erstmalig** einer Ethik-Kommission vorgelegt.

7. Multizentrisches Projekt: Zur Erhöhung Fallzahl ist eine Zusammenarbeit mit der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg möglich.

B Projektbeschreibung

8. Neuheit, 9. Gelöste und ungelöste Probleme in der Literatur

Das neonatale Bartter-Syndrom ist eine hereditäre Salzverlust-Tubulopathie der Niere.

Die klinische Symptomatik ist sehr verschieden ausgeprägt. Sie reicht von pränatalen Verlaufsformen mit Polyhydramion und eine sich hieraus ergebende

Frühgeburtlichkeit bis zu postpartalen schweren Elektrolytverlusten mit hypokaliämischer Alkalose, Muskelhypotonie und Minderwuchs.

Es gibt unterschiedliche Varianten des Bartter-Syndroms, die auf verschiedene Kanaldefekte des Tubulussystems der Niere zurückzuführen sind.

Als erste Variante ist das Hyper-Prostaglandin-E-Syndrom zu nennen mit Hyperkalziurie und Nephrokalzinose. Das Hyper-Prostaglandin-E—Syndrom ist auf einen Defekt des Furosemid-sensitiven Natrium-Kalium-2Chlorid-Kanals (NKCC2) oder des Kalium-Kanals (ROMK) im dicken aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schleife zurückzuführen.

Die zweite Variante ist das sog. Gitelman-Syndrom mit einer Hypokalziurie und einem Defekt des Thiazid-sensitiven Natrium-Chlorid-Cotransporters (NCCT) am distalen Tubulus.

Als dritte Variante ist das klassische Bartter-Syndrom zu nennen, welches als Mischtyp aus Hyper-Prostaglandin-E-Syndrom und Gitelman-Syndrom zu sehen ist. Hierbei handelt es sich um einen Defekt des Chlorid-Kanals (ClC-Kb) mit einer normalen renalen Kalziumausscheidung.

Bei der ersten Variante, dem Hyper-Prostaglandin-E-Syndrom wird eine Osteopenie vermutet, die auf drei Faktoren beruhen soll. Die Kinder leiden aufgrund des Kanaldefektes an einer Hyperkalziurie. Es herrscht eine erhöhte Prostaglandin-E₂ -Synthese vor, welches sich katabol auf den Knochenstoffwechsel auswirkt.

Des Weiteren wurde bei diesen Kindern ein Heparin-ähnlicher Faktor entdeckt. Dieser Faktor reduziert bei in vitro-Versuchen mit isolierten Knochenstücken der Ratte die Kalziumaufnahme im Knochen.

Inwieweit sich diese Merkmale auf die Knochendichte bei Kindern mit hereditären Salzverlust-Tubulopathien auswirken, ist in der Literatur noch nicht beschrieben und Gegenstand dieser Studie.

Literatur: 1) Köckerling A, et. al., Dt Ärztebl 1998; 95: A-1841-1846 [Heft30]

Peters M, et. al., Am J Med 2002 Feb 15;112(3):183-90

William J, et. al., Pediatr Res 45: 726-732, 1999

Shoemaker L, et. al., Pediatr Nephrol (1998) 12: 371-376

Seyberth HW, et. al., J Pediatr 1985; 107: 694-701

Seyberth HW, et. al., Oxford University Press, 1998, 1085-1093

10. Welches dieser Probleme wird angegangen?

In dieser Studie soll die Knochendichte von Kindern mit hereditärer Salzverlust-Tubulopathie und Hyperkalziurie: Hyper-Prostaglandin-E-Syndrom, Kindern mit hereditärer Salzverlust-Tubulopathie ohne Hyperkalziurie: Gitelman-Syndrom oder klassisches Bartter-Syndrom, ehemaligen Frühgeborenen als Kontrollgruppe für die ebenfalls frühgeborenen Kindern mit Hyper-Prostaglandin-E-Syndrom und Kindern mit normalem Gestationsalter und normaler Knochenmineralisation als Kontrollgruppe für die Kinder mit Gitelman- oder klassischem Bartter-Syndrom verglichen werden.

Es soll untersucht werden, ob die Knochendichte von Kindern mit hereditärer Salzverlust-Tubulopathie herabgesetzt ist.

11. Genauere Beschreibung des Projekts:

Innerhalb einer Querschnittsstudie wird die Knochendichte von vier verschiedenen Patientengruppen ermittelt. Die Knochendichte wird mittels der Digitalen Radiogrammetrie (DXR) ermittelt. Hierbei werden bereits vorhandene Röntgenbilder der Hand benutzt. Es kommt also zu keiner weiteren Strahlenbelastung der kleinen Patienten. Die Röntgenbilder werden mit einem Flachbrett-Scanner digitalisiert und mittels einer speziellen Software, dem Pronosco X-posure System™ wird die Knochendichte berechnet.

12. Gründe dafür?

Eine Verminderung der Knochendichte bei den hereditären Salzverlust-Tubulopathien ist noch nicht mit einer objektiven Methode gesichert worden. Stellt sich eine Verminderung der Knochendichte heraus, so würde dies die Therapie der hereditären Salzverlust-Tubulopathien erweitern.

C VERSUCHSPLANUNG

13. Hypothesengewinnung (exploratives oder Pilotprojekt) oder Hypothesenprüfung?

Es handelt sich um eine Hypothesengewinnung.

Mehrere zuvor beschriebene Faktoren sprechen für einen katabolen Eingriff in den Knochenstoffwechsel. Ob die Knochendichte von Patienten mit neonatalem Bartter-Syndrom herabgesetzt ist, soll bestimmt werden.

14. Probandenzahl:

In die Studie werden alle Patienten aufgenommen, die seit 1980 in der Universitätsklinik Marburg aufgenommen wurden, einer der vier Gruppen (s. 9.) angehören, sowie den Einschlusskriterien entsprechen.

15. Einschluss- und Ausschlusskriterien

a) Einschlusskriterien:

Gruppe A: Patienten mit hereditärer Salzverlust-Tubulopathie und Hyperkalziurie (Hyper-Prostaglandin-E-Syndrom)

- Patienten zwischen dem 4. und 7. Lebensjahr mit Hyper-Prostaglandin-E-Syndrom
- vorhandenes Röntgenbild der Hand

Gruppe B: Patienten mit Gitelman-Syndrom oder klassischen Bartter-Syndrom

- Patienten zwischen dem 4. und 7. Lebensjahr mit Gitelman-Syndrom oder klassischen Bartter-Syndrom, d.h. ohne Hyperkalziurie
- vorhandenes Röntgenbild der Hand

Gruppe C: Ehemalige Frühgeborene

- Patienten zwischen dem 4. und 7. Lebensjahr, die zu früh geboren wurden

- vorhandenes Röntgenbild der Hand

Gruppe D: Patienten mit normaler Knochenmineralisation

- Patienten zwischen dem 4. und 7. Lebensjahr, die bei Verdacht auf ein Trauma geröntgt wurden

b) Ausschlusskriterien:

- gastro-intestinale Resorptionsstörungen
- Milchunverträglichkeit
- Stoffwechselstörungen
- Erkrankungen der Schilddrüse, der Nebenschilddrüse oder der Niere
- gehäufte Knochenbrüche
- Medikamenteneinnahme, welche die Knochenmineralisation beeinträchtigen, außer Indomethacin und Refecoxib
- erhöhte Zufuhr von Milchprodukten
- längere Immobilisation vor der Röntgenaufnahme (länger als zwei Wochen)
- sonstige genetische Erkrankungen

16. Zeitplan der Untersuchung? entfällt

17. Statistische Auswertungsverfahren? Es werden deskriptive Verfahren angewandt

D BELASTUNG UND RISIKO

18. Heilversuch oder Wissensversuch?

Bei dieser Studie handelt es sich um einen Wissensversuch.

19. Projektbedingte Handlungen am Patienten oder Probanden?

Am Patienten werden keine projektbedingten Handlungen durchgeführt.

Es wird in die Patientenakte eingesehen und vorhandene Röntgenbilder werden zur Knochendichtemessung genutzt.

20. Abbruchkriterien? entfällt

E AUFKLÄRUNG UND ZUSTIMMUNG

21. Aufklärungsblatt, Formular für Zustimmungserklärung? entfällt

22. Wer informiert? entfällt

F DATENSCHUTZ

22. Daten anonymisiert? Die Daten werden anonymisiert. Es wird lediglich das Alter der Kinder erfasst. Eine Schlüsselliste liegt beim Projektleiter unter Verschluss.

23. Speicherung und Übermittlung?

Die Speicherung der anonymisierten Daten wird auf einer Original- sowie einer Sicherheitsdiskette erfolgen.

Die Übermittlung von Daten geschieht nur innerhalb der Studienbeteiligten mündlich, schriftlich oder in Form von Datenträgern, jedoch nicht über das Internet.

Marburg, den 22. Juli 2002

PD Dr. med. G. Klaus
Studienleiter

cand. med. Felix Oswald
Doktorand